

Poliklinik und zahnärztliche Chirurgie
der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten Mainz

Direktor: Prof. Dr. Dr. O. Herfert

Das GARDNER-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Dr. med. dent. Rolf Singer
aus Gera

1972

Poliklinik für zahnärztliche Chirurgie der Universitäts-
klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Mainz
Direktor: Prof. Dr. Dr. O. Herfert

Das GARDNER-Syndrom

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Dr.med.dent. Rolf Singer
aus Gera

1972

Dekan: Prof. Dr. med. K. H. Bäßler

Referent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. O. Herfert

Korreferent: Prof. Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1972



VERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Die Bedeutung der Kunst
3. Die Kunst der Antike
4. Die Kunst des Mittelalters
5. Die Kunst der Renaissance
6. Die Kunst des Barock
7. Die Kunst des 18. Jahrhunderts
8. Die Kunst des 19. Jahrhunderts
9. Die Kunst des 20. Jahrhunderts
10. Die Kunst der Zukunft

Meiner Frau

Die Kunst ist die Sprache der Seele. Sie ist die Sprache der Liebe, der Hoffnung, der Trauer. Sie ist die Sprache der Menschheit. Sie ist die Sprache der Zukunft.

DAS GARDNER-SYNDROM

1. Einleitung
2. Literaturübersicht
3. Kasuistik
4. Diskussion
 - 4.1. Die genetischen Aspekte beim GARDNER-Syndrom
 - 4.2. Die klinische Symptomatik
 - 4.2.1. Die Polyposis intestini
 - 4.2.2. Die sog. weichen Tumoren
 - 4.2.3. Die Osteomatose
 - 4.2.4. Die Veränderungen im Bereich des Zahnsystems
5. Die Therapie beim GARDNER-Syndrom
6. Zusammenfassung
7. Literaturnachweis

1. Einleitung

Der Genetiker GARDNER und seine Mitarbeiter haben in ihren Veröffentlichungen in den Jahren 1950 bis 1953 bei einer Familie aus Utah (USA) ein Syndrom beschrieben, das folgende Trias beinhaltet:

- 1) Sog. weiche Tumoren der Haut;
- 2) Osteome
- 3) Polyposis des Colon

GARDNER meinte als erster, daß es sich um einen dominanten Erbgang handeln müsse und alle drei Manifestationen das Ergebnis eines einzigen defekten Genes darstellen.

Die Weichteiltumoren der Haut und die Veränderungen im Bereich der Knochen treten meistens schon im Kindesalter auf, so daß bei Untersuchungen von weiteren, insbesondere jüngeren Familienangehörigen, die Diagnose schon frühzeitig gestellt werden kann, noch bevor sich die Komplikationen einer Polyposis intestini einstellen.

Bis heute sind ca. 70 Familien mit GARDNER-Syndrom beschrieben worden. Diese Arbeit soll einen Überblick über die bisher mitgeteilten Fälle geben und über eine neue Familie berichten, bei der dieses Syndrom gefunden wurde.

2. Literaturübersicht

Vor GARDNER haben bereits im Jahre 1912 DEVIC u. BUSSY eine Beobachtung über eine Polyposis intestini veröffentlicht. Die Patientin hatte eine große Anzahl von Polypen im Bereich des Dünn- und Dickdarmes, vier Osteome im Unterkiefer, mehrere Fibrolipome und ein Adenom der Nebennierenkapsel.

1935 berichtete CABOT von einem 36 Jahre alten Mann mit epidermalen Retentionscysten, Osteomen der Mandibula und des Schädels, sowie einer diffusen intestinalen Polyposis, die sich nicht nur im Colon und Rectum, sondern auch im Duodenum und Jejunum nachweisen ließ. Mutter und Großmutter des Patienten sollen an einem Colon-Carcinom gestorben sein.

FITZGERALD beschrieb 1943 eine 39 Jahre alte Frau mit Osteomen des Unterkiefers, des Oberkiefers, des Oberschenkelknochens und der Nasennebenhöhlen. Es fanden sich auch Veränderungen im Bereich der Zähne; dabei handelte es sich um zahlreiche Zahnrudimente und bleibende Zähne, die noch im Knochen eingebettet waren. Es fand sich weiterhin eine Polyposis des Colon und recidivierende Hauttumoren der Bauchdecken.

Im Jahre 1950 schrieben GARDNER u. STEPHENS über 9 Fälle von Carcinomen des Verdauungstraktes bei einer Sippe (Family group) von 45 Mitgliedern. Das Primär-Carcinom fand sich bei 8 der 9 Fälle im Bereich des Colon und Rectum. Väterlicherseits wurde bei der Familie kein Fall von Carcinom gefunden. Von den 9 Patienten hatten alle Osteome entweder im Bereich der Mandibula oder des Schädels und bei 5 Patienten fanden sich sog. weiche

Tumoren der Haut im Bereich des Kopfes, des Nackens, des Stammes und an den Extremitäten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes betrug bei diesen Patienten nur 36 Jahre. In der Arbeit von 1951 hat GARDNER die Familienforschung noch weiter ausgedehnt, um sichere Anhaltspunkte für das Vererbungsmuster zu bekommen. GARDNER kommt in dieser Arbeit zu dem Ergebnis, daß es sich bei den Oberflächentumoren (surface tumors) um einen einfach dominanten Erbgang handeln müsse.

In der Arbeit von 1952 befaßten sich GARDNER u. Mitarbeiter nochmals mit dem Vererbungsmuster der sog. Oberflächentumoren, die bisher auffällig häufig und mehr als durch den Zufall erklärbar bei den Personen des Stammbaumes 109 aus Utah (USA) gefunden worden waren. Bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit einer Polyposis intestini wurden Oberflächentumoren gefunden, von denen es nach GARDNER zwei Typen geben soll:

- 1) Die harten Tumoren, die dem Arzt gegenüber als "Knochentumoren" (bone tumors) bezeichnet wurden;
- 2) die "weichen Tumoren" (soft tumors), die im subcutanen Gewebe zu finden sind.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung GARDNERS waren:

Bei 6 Familienmitgliedern wurden multiple Polypen im Bereich des Colon gefunden. Bei den gleichen 6 Patienten wurden durch röntgenologische Untersuchungen Knochentumoren entdeckt, die entweder aus einzelnen oder mehreren Knochenverdichtungen, hauptsächlich im Bereich der Mandibula und der Maxilla bestanden. Das Vererbungsmuster von Polyposis und Osteomen sei cha-

rakteristisch für einen einfachen dominanten Erbgang. Dafür spräche auch, daß ungefähr bei der Hälfte der Kinder der betroffenen Eltern diese Veränderungen zu finden seien, während die Kinder von den Eltern, bei denen man keine Veränderungen fand, "normal" waren. Vermutlich handele es sich bei dem Vererbungsmuster der betroffenen Familie um den Rückkreuzungstyp (back-cross-type) Pp x pp.

1953 berichteten GARDNER u. RICHARDS, daß bei 6 Nachkommen der ursprünglich betroffenen 9 Familienmitglieder Weichteilgeschwülste, Knochentumoren und multiple Polyposis des Colon gefunden werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt hatten schon 2 von den 6 Personen (2. untersuchte Generation mit GARDNER-Syndrom) maligne Umwandlungen mehrerer Polypen.

1954 schrieb OLDFIELD über eine Familie mit ausgebreiteter diffuser Sebacytomatosis (Atheromatose). Er kam zu dem Schluß, daß multiple Atherome dominant vererbt würden. Als er später die Familie noch einmal untersuchte, fand er bei drei Familienmitgliedern eine Polyposis des Colon und bei zwei von diesen entwickelte sich ein Carcinom des Colon. Über Anomalien des Knochensystems berichtete er nicht.

1955 berichteten WEINER u. COOPER über drei Brüder, die sie untersucht hatten. Bei diesen drei Brüdern wurden eine multiple Polyposis des Colon, Osteome und mehrere sog. weiche Tumoren gefunden. Bei allen drei Patienten wurde eine Ileostomie und totale Colektomie durchgeführt. Bei dem resezierten Darm zeigten sich Adeno-Carcinome im Bereich des Rectum oder Colon bzw. in beiden Darmabschnitten. Ein vierter Bruder, der

andernorts untersucht wurde, hatte sich ebenfalls einer Ileostomie und einer totalen Colectomie wegen multipler Adeno-Carcinome in diesen Darmbereichen unterziehen müssen. Bei der Röntgenuntersuchung des Schädels zeigten sich mehrere Exostosen. Weichteilgeschwülste wurden nicht gefunden.

Im gleichen Jahr berichteten O'BRIEN u. WELS über das gleichzeitige Vorkommen von hereditärer multipler Polyposis des Colon und Weichteilgeschwülsten. Zwei Patienten wiesen Osteome im Bereich des Schädels und des Femur auf. Bei fünf von den 6 Untersuchten handelte es sich um ein invasives Carcinom des Colon bzw. des Rectum.

1956 beschrieben GUMPEL u. CARBALLO drei Patienten mit multipler Polyposis und Weichteilneubildungen. Ein Patient hatte multiple Epidermoidcysten und subcutane Fibrome. Ein anderer hatte Mesenterialfibrome. Bei dem dritten fand sich ein 9 Pfd. schweres Fibrosarkom, das seit 10 Jahren als intraabdominaler Tumor bestand. Der dritte Patient hatte Osteome im Bereich des Schädels und der Mandibula. GUMPEL u. CARBALLO betonen, daß bei allen drei Fällen das Vorhandensein der Begleitsymptome zu der Diagnose: "familiäre Polyposis des Colon" führte, bevor gastrointestinale Symptome aufgetreten waren. Sie betonen weiterhin, daß das Auftreten einzelner dieser Abnormalitäten ein wichtiges Indiz zur Verhütung des Krebses im Bereich des Darmes darstellt.

1957 berichteten LAZAR und Mitarbeiter über einen 25-jährigen Soldaten, bei dem Weichteiltumoren, sichtbare Osteome im Bereich der rechten Mandibula und bei

der Rectoskopie eine Anzahl gestielter Polypen gefunden wurden. Die Biopsie ergab keinen Anhalt für Malignität. Bei der Röntgendarstellung fand man mehrere Osteome im Bereich der Mandibula u. des Schädels. Die Untersuchung der Familienangehörigen ergab, daß bei dem Bruder und der Schwester des Patienten keine Veränderungen gefunden werden konnten. Auch väterlicher- und mütterlicherseits gab es keinen Anhalt für das Vorliegen entsprechender Symptome.

Im gleichen Jahre berichteten LABERGE und Mitarbeiter über einen Patienten mit multipler Polyposis des Colon und Lipomen im Bereich des Bauches und des Rückens, bei dem sich 5 Jahre nach einer durchgeführten totalen Colectomie ein derbes Fibrom an der Basis des Mesenterium entwickelte.

1958 veröffentlichte SMITH 8 Fälle von multipler Polyposis, die auch Osteome im Bereich des Schädels und der Mandibula, Atherome und subcutane Fibrome aufwiesen. Ein Desmoid-Tumor (desmoid-tumor) war in den Plexus brachialis hineingewachsen.

1959 berichtete COLLINS über 7 Patienten mit multipler Polyposis, Osteomen des Schädels, der Mandibula und des Femur und einer großen Anzahl von Weichteiltumoren, (subcutane Lipome, Fibrome, epidermale Inclusionscysten, ein Fibrosarkom des Femurs und ein Fibrolipom des Mesocolon und ein Leiomyom im Bereich des Magens). Bei 6 von 7 Patienten fand sich ein invasives Carcinom im Bereich des Colon oder Rectum.

Ebenfalls 1959 berichteten LAZAR u. BENDIX über eine Familie, bei der bei fünf Angehörigen multiple Poly-

posis, Weichteiltumoren und Osteome aufgetreten waren. Nur einer hatte alle drei Symptome der Trias.

1960 stellten GORLIN u. CHAUDRHY 5 Fälle mit multipler Polyposis, Osteomen und Weichteiltumoren zusammen. Sie betonen das häufige Auftreten von postoperativen Komplikationen in Form einer verstärkten Bindegewebsreaktion auf das operative Trauma. Bei einem Patienten kam es mehrmals zu Darmverschlüssen. Die Ursache fand sich in ausgedehntem postoperativen Granulationsgewebe im Operationsbereich. Bei einem Patienten, der wegen Adhäsionen vier Jahre nach einer totalen Colektomie untersucht wurde, fanden sich zahlreiche Bindegewebswucherungen im Bereich des Mesenterium.

Im gleichen Jahr berichteten HUGHES u. HUESTON über eine 24 Jahre alte Frau mit multipler Polyposis, einem Osteom des Os zygomaticum und einem Desmoid-Tumor über der rechten Scapula. Ein Jahr nach subtotaler Colektomie entwickelte sich im Narbenbereich ein zweiter Desmoidtumor.

STALEY diagnostizierte 1961 bei einem 35-jährigen Patienten ein GARDNER-Syndrom.

DEWBORN und Mitarb. fanden 1962 einen 38 Jahre alten Patienten mit Polyposis intestini, Osteomen und Weichteilgeschwülsten.

1962 erschien von GARDNER erneut eine Studie über die Familie, die er 1950 bis 1953 untersucht und beschrieben hatte. Rückblickend berichtete er über die 9 Patienten und ihre Nachkommen. In der Zwischenzeit

hatte sich bei einem eine Obstruktion des Darmes eingestellt, bei einem anderen war es zu einem Fibrosarkom des Dünndarms gekommen, woran er im Alter von 22 Jahren gestorben war. Ein Dritter war an ausgedehnten Metastasen eines Colon-Carcinoms gestorben. Bei einem anderen Familienangehörigen, der regelmäßig rektoskopisch untersucht wurde, fand sich bei einer Biopsie eine maligne Degeneration eines Rectumpolypen. Bemerkenswert war der Befund bei zwei Patienten im Alter von 22 und 18 Jahren, die ursprünglich - als sie 11 bzw. 7 Jahre alt waren - keine Polyposis hatten, während sich jetzt eine Polyposis sichtbar entwickelt hatte.

Bezüglich der Veränderungen im Bereich des Zahnsystems fand GARDNER folgende Anomalien: auffällig waren überzählige Zähne, nicht durchgebrochene Zähne, odontomähnliche Gebilde, sowie dentogene Zysten (wahrscheinlich follikuläre Zysten der verlagerten bzw. retinierten Zähne. Anm. d. Verfassers). Der umgebende Knochen zeigte bizarre Veränderungen im Ober- und Unterkieferbereich in Form von irregulären Knochenverdichtungen, die die normale Spongiosastruktur nicht mehr erkennen lassen.

In einer Literaturübersicht berichtete SHIFFMANN 1962 von 90 bis zu diesem Zeitpunkt beschriebenen Fällen einer familiären Polyposis, die mit Weichteilgeschwülsten und Tumoren des Knochens verbunden waren. SHIFFMANN fand Osteome (aller Lokalisation) in 43 % der Fälle, Atherome in 37 %, Desmoid-Tumoren in 17 %, Fibrome in 12 % und fibröse Bindegewebsmassen ("fibrous masses") und Lipome in 11 %. Diese Merkmale waren in verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten zu finden.

1963 entdeckte OSLER zwei Familien und berichtete von 11 Patienten mit multipler Polyposis, sog. weichen Tumoren und Osteomen. Am häufigsten handelte es sich bei den weichen Tumoren um epidermale Einschußcysten; die Osteome beschränkten sich in der Lokalisation auf den Schädel und die Gesichtsknochen. Ein Colon-Carcinom fand sich bei 2 Patienten, als sie das erste Mal untersucht wurden. Bei einem anderen Patienten entwickelte sich in der Folgezeit ebenfalls ein Carcinom im Bereich des Colon, bei wieder zwei anderen Patienten zeigten mehrere Polypen nach einer rektoskopisch durchgeführten Biopsie Zeichen einer malignen Degeneration. Bei einem anderen Patienten entwickelte sich zwei Jahre nach einer totalen Colectomie und Ileostomie eine große "Bindegewebsmasse" (fibrous mass) im Mesenterium des Dünndarms, wodurch beide Ureteren komprimiert wurden.

1963 beschrieben BOCHETTO u. Mitarbeiter drei Patienten mit Osteomen im Bereich des Schädels, der Maxilla, der Mandibula, der Rippen und der Metacarpalknochen. Gleichzeitig beobachteten sie epidermale Einschußcysten, Neurofibrome im Bereich der Kopfhaut und Desmoid-Tumoren im Bereich des Rectum-Muskels. Einer der Patienten hatte eine multiple Polyposis; die zwei anderen Patienten waren noch zu jung (18 und 21 Jahre), so daß sich im späteren Alter eine Polyposis noch entwickeln konnte. Eine maligne Degeneration mehrerer Polypen wurde bei dem Patienten mit multipler Polyposis gefunden. Die Mutter soll im Alter von 27 Jahren an einem "Carcinom des Darmes" gestorben sein.

WILSON u. FOWLER berichteten 1963 über einen 28 Jahre alten Mann mit multipler Polyposis, Osteomen im Bereich des Schädels und einem Desmoid-Tumor, der sich 1 Jahr nach totaler Colektomie im Bereich der Narbe entwickelt hatte.

1964 berichteten WEARY u. Mitarbeiter über die nach ihrer Meinung größte Familie mit GARDNER-Syndrom. In der Synopsis werden 33 Mitglieder der Familie, bei denen einzelne Symptome des GARDNER-Syndroms gefunden worden waren, aufgeführt. Nur bei drei Familienmitgliedern konnte die Trias Polyposis, sog. Weichteiltumoren und Osteome verifiziert werden. Einige Familienmitglieder entzogen sich der Röntgenuntersuchung und/oder der Rectoskopie. Die jüngsten Mitglieder im Alter von 9 Monaten, 1 Jahr und 4 Jahren wurden hinsichtlich einer eventuell vorhandenen Polyposis nicht untersucht. Auch zeigten sich noch keine Osteome. Alle drei zeigten jedoch Cysten im Bereich der Kopfhaut.

1965 berichteten DUNNING u. Mitarbeiter über einen 36 Jahre alten Neger mit GARDNER-Syndrom. Das Vorhandensein von Osteomen und multiplen epidermalen Cysten gab den Anstoß für eine Untersuchung des Colon bezüglich Polypen. Bei der Rectoskopie wurden mehrere Polypen im Bereich des Rectums entfernt. Keiner dieser Polypen zeigte maligne Degeneration. Anschließend wurde eine totale Colektomie durchgeführt. Auch hier ergab die histologische Untersuchung keinen Anhalt für Malignität. Die Familienanamnese war schwierig zu erheben. Der Vater soll an Krebs gestorben sein und sog. weiche Oberflächentumoren (surface laps) gehabt haben.

1965 beschrieb ZITER einen 23 Jahre alten Patienten, bei dem zuerst Knochenvorsprünge im Bereich des linken Unterkiefers festgestellt wurden. Weitere Untersuchungen ergaben mehrere impaktierte bleibende Zähne, Knochenverdichtungen im Bereich der Mandibula und Polypen im Bereich des Colon. Die histologische Untersuchung der Polypen ergab keinen Anhalt für Malignität.

1966 berichtet ROSS über einen 64 Jahre alten Patienten mit Exostosen im Bereich der Stirn, einer Polyposis des Colon transversum und gestielten Fibromen. Es wurde eine Ileokolostomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab ein invasives Adeno-Carcinom, mehrere Polypen und praecanceröse Veränderungen im Bereich anderer Polypen. Der Patient verstarb 4 Wochen später am akuten Nierenversagen. Die Autopsie ergab eine Vielzahl von Polypen im Bereich des Dickdarms. Eine Familienanamnese konnte bezüglichlicher GARDNER-Syndrom-Symptomatik nicht erhoben werden. Bei seiner einzigen Tochter fanden sich keine Weichteilgeschwülste bzw. Exostosen. Eine Röntgenkontrastdarstellung lehnte sie ab.

1966 berichten JONES u. CORNELL über 7 Fälle mit GARDNER-Syndrom. Bei der 45 Jahre alten Patientin und ihren 44-jährigen bzw. 32-jährigen Brüdern fanden sich alle drei Hauptmerkmale des GARDNER-Syndroms, sog. Weichteilgeschwülste, Osteome und Polypen im Bereich des Colon bzw. Rectum. Die 28 Jahre alte Tochter der Patientin hatte Weichteilgeschwülste und Oste-

ome und bei der ersten Untersuchung nur einen einzelnen Polypen im Bereich des Sigmoideum. Die erste Röntgenkontrastdarstellung war negativ. Erst bei einer wiederholten Colonkontrastdarstellung zwei Jahre später zeigten sich mehrere Polypen im gesamten Colon. Bei den anderen 3 Geschwistern der letztgenannten Patientin fand sich noch keine vollständige GARDNER-Symptomatik.

Nur zwei Hauptmerkmale des GARDNER-Symptoms fanden die Franzosen CORDIER und Mitarbeiter in einer 1966 veröffentlichten Arbeit bei einer 20-jährigen Patientin mit verschiedenen großen, teils verschieblichen, teils unverschieblichen Hauttumoren an unterschiedlichen Körperstellen. Histologisch handelte es sich um Fibrome. Die Röntgenkontrastdarstellung ergab eine Polyposis im Bereich des Colon und des Sigmoideum. Es wurde eine totale Colectomie durchgeführt. Histologisch fanden sich keine Anzeichen für Malignität. Bei der Colectomie fanden sich zahlreiche mesenteriale Bindegewebstumoren. Die Autoren sind der Ansicht, daß das Ausmaß der mesenterialen Tumoren und die daraus resultierende Gefahr eines Darmverschlusses das größere Risiko darstelle und nicht die Entartung eines Polypen.

1968 beschrieben DUNCAN und Mitarbeiter eine Familie mit GARDNER-Syndrom. Es handelte sich einmal um einen 44 Jahre alten Patienten, der am Carcinom des Darmes verstarb. Interessant ist seine Anamnese. Im Alter von 4 Jahren wurden multiple, subcutane Knötchen festgestellt. Rectale Blutungen traten im Alter von 23 Jahren auf. Mit 33 Jahren erst wurde eine intestinale Polyposis diagnostiziert. Der Patient lehn-

te eine totale Colektomie ab und konnte während der nächsten 7 Jahre nicht untersucht werden. Dann kam er wieder ins Krankenhaus mit rektalen Blutungen und allgemeinen Beschwerden im Bereich des Gastro-Intestinal-Traktes. Bei der Laparatomie wurde ein Polyp teilweise entfernt, der den Sphincter ODDI umwachsen hatte (s.a. STALPORT). Die histologische Diagnose ergab ein Adeno-Carcinom im Bereich des Duodenum. Es wurden noch mehrere andere Polypen im Bereich des Duodenum und zwei im proximalen Bereich des Jejunum gefunden. Die befallenen Darmabschnitte wurden entfernt. Vier Jahre danach starb der Patient an Darmverschluss. Die Autopsie ergab ein invasives Adeno-Carcinom im Bereich des Duodenum mit Metastasen im Bereich der Leber, Lunge und der paraaortalen Lymphknoten. Jedoch keiner der multiplen Colonpolypen ergab einen Hinweis auf Malignität. Der Patient hatte drei Kinder. Die Zwillinge (Jungens) waren im Alter von 19 Jahren frei von irgendwelchen Veränderungen. Bei dem 17 Jahre alten Jungen fanden sich Merkmale des GARDNER-Syndroms. Exostosen waren bei ihm schon im Alter von 3 Jahren bemerkt worden. Beim ersten Krankenhausaufenthalt mit 14 Jahren fanden sich mehrere bewegliche subcutane Knötchen im Bereich des Gesichtes und der Kopfhaut. Erst zwei Jahre später wurden Osteome im Bereich der linken Mandibula entdeckt. Die rectoskopische Untersuchung ergab mehrere Polypen im Bereich des Sigmoideum. Die Colonkontrastdarstellung zeigte Polypen im Bereich des gesamten Colon. Es wurde eine subtotale Colektomie mit Ileoproktostomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab mehrere gutartige adenomatöse Polypen im Bereich des Colon.

CHANG und Mitarbeiter veröffentlichten 1968 eine Arbeit, in der über zwei Familien mit GARDNER-Syndrom berichtet wird. In 15 Fällen wurde die Trias des GARDNER-Syndroms gefunden. In dieser Arbeit beschäftigen sich CHANG u. Mitarb. vor allem mit den Veränderungen im Bereich des Knochensystems. Sie stellen u.a. fest, daß die langen Röhrenknochen häufig Sitz von Kortikalisverdickungen seien; die Osteome würden vornehmlich im Bereich des Schädels auftreten; die traubenförmigen Exostosen im Bereich des Kieferwinkels seien charakteristisch für das GARDNER-Syndrom; im Bereich des Zahnsystems wären überzählige, nicht durchgebrochene Zähne, Hyperzementosen, sowie "schlechte Zähne" (poor teeth) häufig anzutreffen.

1968 wird von FUHRMANN, KÄRCHER, PFEIFER und SCHNYDER eine Familie beschrieben, bei der 5 Personen in drei Generationen charakteristische Symptome an der Haut und dem Stützapparat aufweisen, jedoch keinen Anhalt für eine Polyposis intestini boten. Die Autoren meinen, daß in ihren Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit eben nur die cutanen und ossären Erscheinungen des Syndroms zur Manifestation kämen, während die Polyposis intestini fehle. Sie sprechen von bisymptomatischen Formen, die dem GARDNER-Syndrom zuzurechnen seien. Sie seien am einfachsten durch das Vorkommen eines oder mehrerer weiterer Allele am gleichen Genort zu erklären; die nur einen Teil des pleiotropen Genmusters zur Manifestation bringen. Dementsprechend sei mit dem Vorkommen weiterer bisymptomatischer Formen zu rechnen.

1971 berichtete der Belgier STALPORT von einer Patientin mit den Symptomen des GARDNER-Syndroms. Bei ihr hatten sich Polypen im Bereich des Colon, Osteome im Bereich des Schädels und zahlreiche subcutane Cysten gebildet. Als Besonderheit wird ein Adenocarcinom angeführt, das im Pankreaskopfbereich gefunden wurde und eine maligne Degeneration eines Polyps im Bereich des Sphincter ODDI.

Das GARDNER-Syndrom kann als eine chronisch verlaufende Erkrankung angesehen werden, wobei die einzelnen Symptome in unterschiedlicher Kombination im Verlaufe des Lebens auftreten können.

Zu welchem Zeitpunkt die ersten Symptome das erste Mal bemerkt wurden bzw. wann andere hinzugekommen sind, soll die u.a. Synopsis wiedergeben. Da manche Autoren nicht so detaillierte Angaben gemacht haben, konnten nicht alle mitgeteilten Fälle in die Synopsis übernommen werden, so daß in Anlehnung an DUNCAN nur 57 Familien mit 91 Personen erscheinen:

Die sog. "weichen Tumoren" treten oft als einzelnes Symptom vor dem 20. Lebensjahr auf. Fand man sie nach dem 20. Lebensjahr, so zeigte sich häufig auch eine Polyposis intestini. Der Häufigkeitsgipfel für die Trias des GARDNER-Syndroms liegt im 4. Lebensjahrzent.

Bezüglich des ersten Auftretens der sog. harten und weichen Tumoren ist die Angabe des Patienten meist die einzige Information. Veränderungen, die hauptsächlich durch Röntgenuntersuchungen entdeckt werden - Osteome, asymptotische Polyposis intestini - sind sicher zu einem früheren Zeitpunkt vorhanden als

dem ihrer Entdeckung, so daß sie erst Jahre später
in der Synopsis erscheinen.

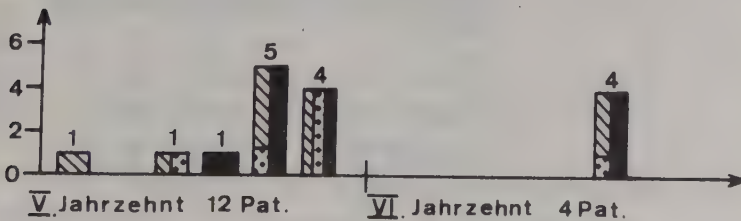
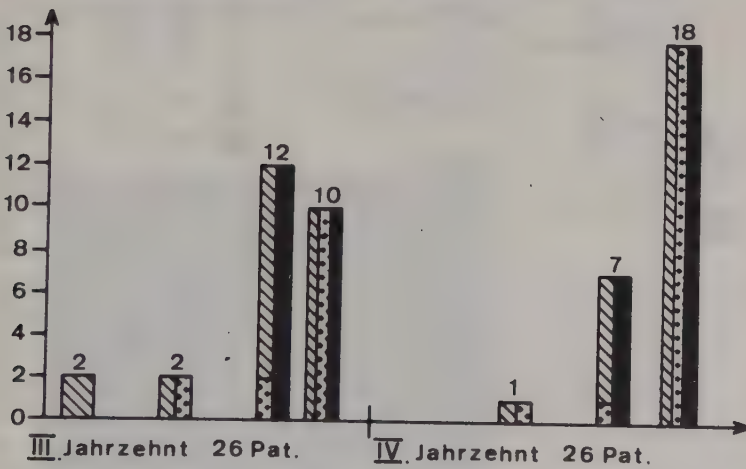
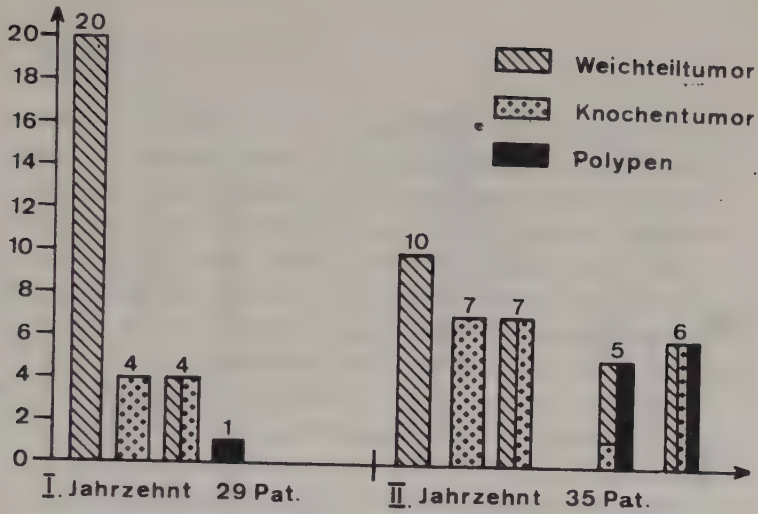


Abb. 1 Synopsis bezüglich des erstmaligen Auftretens einer oder mehrerer der drei Hauptmanifestationen des GARDNER-Syndroms bei bisher beschriebenen Fällen. Einige Pat. erscheinen hierbei zweimal: einmal in dem Jahrzehnt, als das erste Merkmal festgestellt wurde und dann wieder, wenn andere hinzukamen.

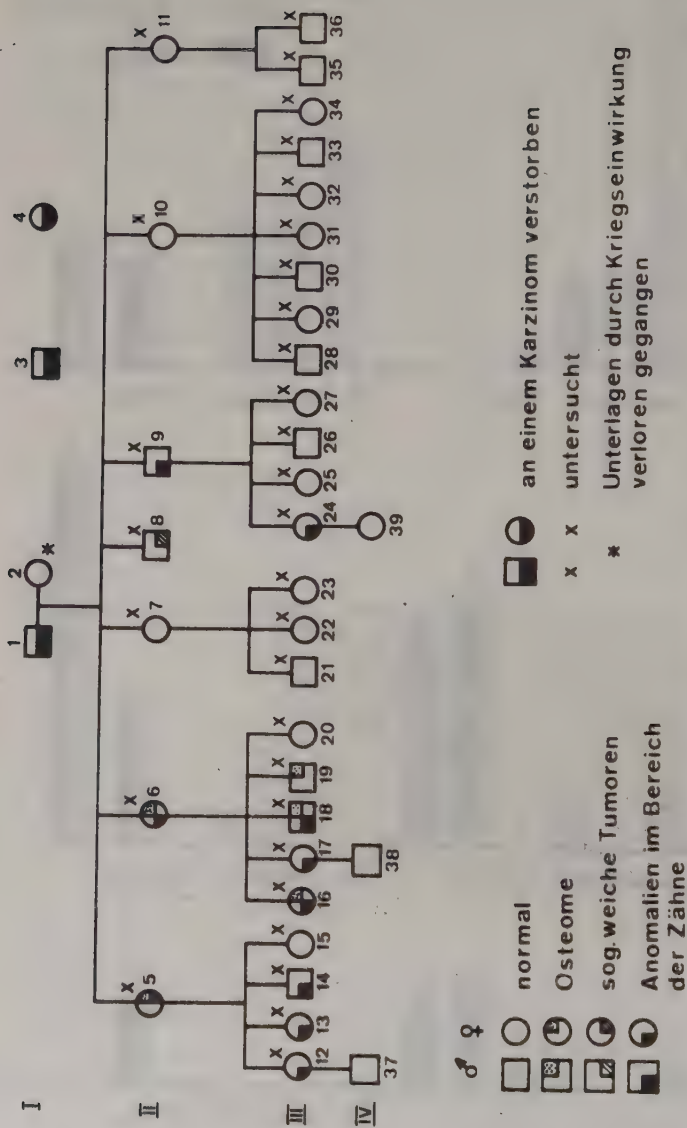


Abb. 2 Stammbaum der nachstehend beschriebenen Familie mit sog. weichen Tumoren, Osteomen und Anomalien im Bereich der Zähne.

3. Kasuistik

- 1) Bei der Patientin W.R., geboren am 28.9.1953 (III,16 des Stammbaumes Abb. 2) bemerkte die Hauszahnärztin, daß der erste Prämolare im Unterkiefer links nicht durchbrechen wollte. Auf dem angefertigten Zahnrontgenbild war der Prämolare (- 4) als retiniert und verlagert zu erkennen. Die Patientin wurde daraufhin in die Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Mainz wegen operativer Freilegung dieses retinierten Zahnes (- 4) eingewiesen. Bei dem mitgebrachten Zahnrontgenbild (Abb. 3) der 17-jährigen Patientin fielen die unregelmäßig begrenzten strahlendichten Kompaktainseln im Spongiosabereich des Kieferknochens auf.



Abb. 3 Zahnrontgenbild der
Pat. W.R. (III,16)

Diese röntgenologisch auffälligen Knochenveränderungen und die Persistenz von zwei weiteren

Milchzähnen im Oberkiefer, war der Anlaß, eine Übersichtsaufnahme des Zahnsystems anzufertigen. Die Orthopanaufnahme (Abb. 4) zeigt folgenden Befund:

Die zweiten Prämolaren im Oberkiefer (5 + 5) sind verlagert und retiniert; die entsprechenden Milchzähne (V + V) persistieren. Im Unterkiefer links ist der erste Prämolare (- 4) retiniert und verlagert; der entsprechende Milchzahn (- IV) persistiert. Die Knochenstruktur zeigt viele unregelmäßig begrenzte, teils zusammenhängende, teils einzeln liegende ca. linsengroße strahlendichte Bezirke ohne sichtbare Beziehung zu den Zahnwurzeln. Im Unterkiefer links sieht man deutlich eine erbsgroße traubenförmige Exostose im Kieferwinkelbereich. In die rechte Kieferhöhle projiziert sich eine halbkugelige, scharf begrenzte, etwa kirschgroße Exostose, von dem rechten Kieferhöhlendach ausgehend.

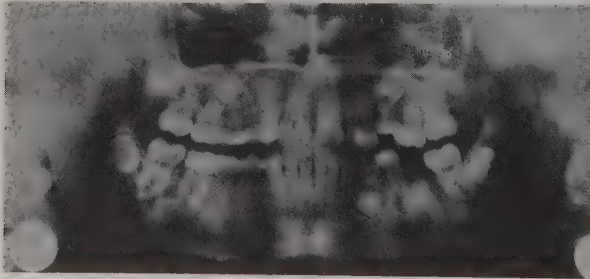


Abb. 4 Orthopanaufnahme der
 Pat. W.R. (III,16)

Aufgrund dieses Befundes wurde das gesamte Skelett röntgenologisch untersucht, jedoch kein weiterer pathologischer Befund erhoben. Die Untersuchung in der II. Med. Klinik der Universität Mainz ergab einen regelrechten internistischen Befund. Daraufhin wurde eine Probeexcision im Bereich des besonders strahlendlichten Bezirkes zwischen den Zähnen - 5 und - 7 durchgeführt und in das Pathologische Institut der Universität Mainz zur histologischen Untersuchung eingeschickt. Die Diagnose lautete: Osteoma eburneum. Da auch dieser Befund noch keinem einheitlichen Krankheitsbild zuzuordnen war, wurden alle Unterlagen der Patientin W.R. (III,16) Professor UEHLINGER (Bern) übersandt, der die Diagnose Osteoma eburneum bestätigte und weiter ausführte: "Die Excision besteht aus Kompaktainseln, die aus mosaikartig zusammengesetzten HAVERSSchen- und Tafelosteomen aufgebaut sind. Die lamelläre Struktur ist gut zu erkennen; die Osteocytenhöhlen sind spindelig und je von einem Osteocyten bewohnt. Die Kittlinien sind leicht gekrümmt oder gerade gezogen. Die wenigen Markräume enthalten angiomatöses Fasermark. Für verstärkten Umbau (Aufbau und Abbau) ergeben sich keine Anhaltspunkte" (Abb. 5).



Abb. 5 Histologie der Probeexcision eines Osteoms
bei der Pat. W.R. (III,16)

Aufgrund der vorliegenden Befunde, meint UEHLINGER, möchte er dieses Krankheitsbild dem sogenannten GARDNERSchen Syndrom zuordnen, bzw. von einem inkompletten GARDNER-Syndrom sprechen. Da es sich bei dem echten GARDNER-Syndrom um ein autosomal dominantes Erbleiden handele, sollte geprüft werden, ob eine familiäre Erkrankung vorliege.

- 2) Daraufhin wurde die Mutter der Patientin W.R. (III,16), sowie deren Geschwister zur Untersuchung einbestellt.

Die Orthopanaufnahme der Mutter, Frau A.R. geb. am 5.6.1923 (II,6) zeigt im Bereich des Ober- und Unterkiefers (Abb. 6) zahlreiche bis kirschgroße kompakte Knocheninseln. In die Kieferhöhle projizieren sich mehrere erbsgroße Exostosen. Distal und über der Wurzel des rechten oberen zweiten Molaren (7 +) zeigt sich ein Zahnkonglomerat im Kieferknochen. Das Röntgenbild (Abb. 6) zeigt deutlich ähnliche Knochenstrukturen bezüglich der strahlendichten Bezirke wie die Aufnahme bei der Tochter W.R. (Abb. 4). Der übrige Skelettbefund ist unauffällig, ebenfalls der internistische Befund. Die Magen-Darm-Passage, sowie die Colonkontrastdarstellung zeigt keine pathologischen Veränderungen.

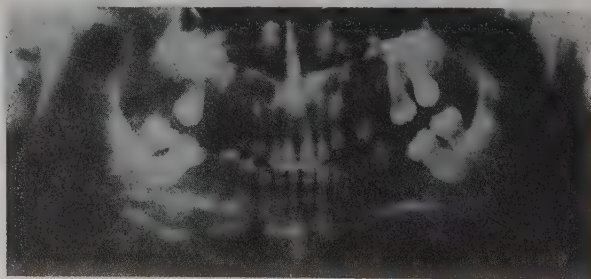


Abb. 6 Orthopanaufnahme der
Pat. A.R. (II,6)

- 3) Bei der Patientin R.R., geb. am 8.1.1955 (III,17) - der Schwester der primären Patientin W.R. (III,16) - ergibt sich klinisch ein regelrechter Befund. Die angefertigte Orthopanaufnahme läßt regelrechte Spongiosastrukturen erkennen; im Oberkiefer rechts Persistenz des Milchzahnes (V +) bei nicht angelegtem zweiten Prämolaren (5 +); im Unterkiefer links ist der Weisheitszahn (- 8) nicht angelegt.
- 4) Der Bruder F.R., geb. am 24.4.1956 (III,18) zeigt klinisch traubenförmige Exostosen im rechten Unterkieferwinkelbereich und Persistenz von Milchzähnen. Die Orthopanaufnahme (Abb. 7) läßt einen ausgesprochen auffälligen Befund erkennen:

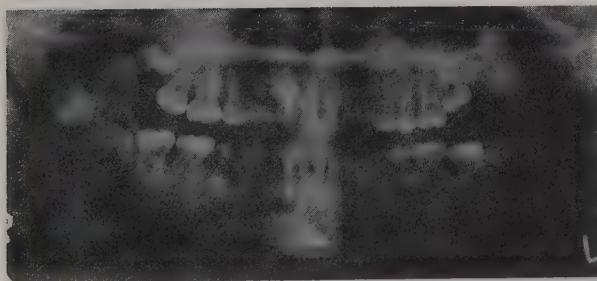


Abb. 7 . Orthopanaufnahme des
Pat. F.R. (III,18)

Persistenz der Milchzähne III - und V - im Unterkiefer rechts; die bleibenden Zähne 3 - und 5 - sind retiniert und verlagert; beide Zähne zeigen

beginnende Cystenbildung (Follikularcysten). Im aufsteigenden Ast des Unterkiefers rechts unterhalb der Incisura semilunaris stellt sich ein kugeliges scharf begrenztes Gebilde dar. Mit größter Wahrscheinlichkeit handelt es sich um ein Odontom. Ähnliche Gebilde stellen sich distal der Zahnkeime 8 + 8 dar; also insgesamt 3 Odontome. Im Oberkiefer rechts besteht eine Persistenz des Milcheckzahnes (III +), wobei der entsprechende Ersatzzahn retiniert ist und follikuläre Cystenbildung zeigt.

Der übrige Skelettbefund und der allgemein klinische Befund ist unauffällig.

- 5) Bei dem Bruder J.R., geb. am 4.10.1958 (III,19) fallen bei der klinischen Untersuchung zwei erbsgroße höckerige Knochenvorsprünge im linken Kieferwinkelbereich auf. Die Orthopanaufnahme (Abb. 8) zeigt folgenden Befund:

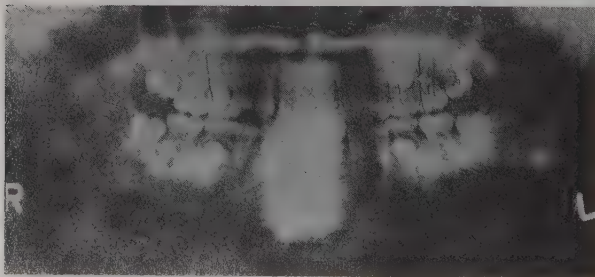


Abb. 8 Orthopanaufnahme des
Pat. J.R. (III,19)

Alle Ersatzzähne sind regelrecht angelegt und altersentsprechend durchgebrochen. Auffällig jedoch sind die vor allem im Unterkiefer lokalisierten zahlreichen Kompaktainseln. Im Unterkieferwinkelbereich links stellen sich die klinisch getasteten Knochenvorsprünge als traubenförmige Exostosen dar.

- 6) Die Schwester B.R., geb. am 21.3.1960 (III,20) zeigt einen regelrechten klinischen und röntgenologischen Befund. Die Orthopanaufnahme (Abb. 9) zeigt in der Übersicht, daß alle bleibenden Zähne angelegt und altersentsprechend durchgebrochen sind. Gegenüber den Aufnahmen der Abb. 4, 6, 7 und 8 ist vor allem im Unterkiefer die regelrechte Spongiosastruktur gut zu erkennen; kein Anhalt für Osteome.



Abb. 9 ... Orthopanaufnahme der
Pat. B.R. (III,20)

Bei den Kindern III,17 bis III,20 wurde wegen fehlender klinischer Beschwerden und des jugendlichen Alters auf eine Colonkontrastdarstellung

verzichtet. Nachdem bei der Mutter A.R. (II,6), sowie bei drei der fünf Kinder pathologische Veränderungen im Bereich des Ober- bzw. Unterkiefers gefunden worden waren, wurden die sechs Geschwister der Mutter A.R. (II,6) klinisch und röntgenologisch untersucht.

- 7) H.K., geb. am 19.2.1922 (II,5) gibt in der Anamnese an, daß er häufig Beschwerden im Bereich des Magen-Darmtraktes habe. Hin und wieder habe er Blut im Stuhl beobachtet. Eine Osteomyelitis im Bereich des Femur führte 1948 zur Amputation des rechten Beines. Die Palpation des Unterkiefers ergibt beidseits einen stark prominenten Angulus mandibulae, wobei der rechte Angulus höckerig erscheint. Die Orthopanaufnahme zeigt ein stark reduziertes Restgebiß und einzelne Kompaktainseln, vor allem rechtsseitig eine höckerige Ausladung im Bereich des Kieferwinkels, sowie eine auffällig verbreiterte strahlendichte Cortikalis im Bereich des Unterkieferrandes.

An beiden Armen, vor allem im Bereich der Beuge-seite der Unterarme sind zahlreiche derbe, bis mandelkerngroße verschiebliche Geschwülste tastbar. Die durchgeführte Magen-Darm-Passage zeigt keine Auffälligkeiten, insbesondere keinen Nachweis von Polypen im Bereich des Magens bzw. Dünndarms. Eine Colonkontrastdarstellung lehnt der Patient wiederholt ab. Die proktologische Untersuchung ergibt keinen Anhalt für Polypen; auffällig waren nur "innere" Hämorrhoiden. Wegen starker Verspannung war eine Untersuchung nur bis 15 cm möglich.

Die vier Kinder des Patienten zeigen folgenden Befund:

- 8) Das Mädchen H.K. geb. am 15.1.1954 (III,12) zeigt keine tastbaren Knochen- bzw. Weichteilveränderungen. Die Orthopanaufnahme ergibt einen regelrechten Zahndurchbruch bei Anlage aller Zähne im Unterkiefer; im Oberkiefer fehlt rechts der zweite bleibende Schneidezahn, der auch nicht angelegt ist; im Oberkiefer links ist der zweite Schneidezahn als sogenannter Zapfenzahn vorhanden; kein Anhalt für Osteome.
- 9) Die Untersuchung von D.K. geb. am 5.3.1955 (III,13) läßt keine tastbaren Knochen- bzw. Weichteilveränderungen erkennen; alle Zähne sind angelegt und regelrecht durchgebrochen. Zwischen den mittleren oberen Schneidezähnen zeigt sich röntgenologisch eine sogenannte Incisivuscyste (Cyste im Bereich des Ductus nasopalatinus).
- 10) Die Untersuchung des Kindes K.-T.K., geb. am 7.3.1957 (III,14) ergibt im Bereich des Zahnsystems einen gering auffälligen Befund: im Oberkiefer rechts zeigt der zweite Molar Schmelzhypoplasien; röntgenologisch stellt sich distal des zweiten Molaren im Oberkiefer ein Zahnkeimkonglomerat mit dem Verdacht auf ein Odontom dar.
- 11) Das Kind L.K., geb. am 25.3.1959 (III,15) zeigt klinisch keine pathologischen Veränderungen. Im Röntgenbild ist ein altersgemäßer Zahnwechsel bei normaler Zahnanlage zu sehen.

- 12) Bei der Untersuchung der Patientin R.H. geb. am 5.7.1924 (II,7) ergibt sich klinisch als auch röntgenologisch kein Hinweis für das Vorliegen eines GARDNER-Syndroms. Ebenfalls unauffällig sind die Befunde bei ihren Kindern (III,21 bis 23).
- 13) Der Patient J.K. geb. am 9.8.1925 (II,8) gibt in der Anamnese rezidivierende Magen-Darmbeschwerden mit Durchfällen an. Die durchgeführte Magen-Darm-Passage ergibt jedoch einen unauffälligen Befund; kein Hinweis auf Polypen. Der Colonkontrastlauf zeigt keinen gröberen krankhaften Befund. Die Beurteilbarkeit ist wegen Verschmutzung des Darmes eingeschränkt gewesen, so daß keine Aussage über etwaige kleine polypöse Veränderungen gemacht werden kann (eine Kontrolle ist vorgesehen).

Wegen starker Verkrampfung des Patienten ist eine Rektoskopie nur bis 12 cm möglich gewesen; in diesem Bereich ein unauffälliger Befund. Die Orthopanaufnahme zeigt ein stark reduziertes Restgebiß; keine Osteome. Als Nebebefund fallen die enorm vergrößerten Processus styloidei auf; sie sind ca. 10 cm lang, wobei sich bei dem linken Proc. styloideus ungefähr in der Mitte eine Pseudarthrose darstellt.

An beiden Armen, vor allem im Bereich der Beuge-seite der Unterarme, zahlreiche derbe, verschiebbliche Geschwülste. In Lokalisation, Größe und Anzahl vergleichbar dem Befund bei dem Pat. H.K. (II,5).

- 14) Der Patient K.K., geb. am 6.11.1930 (II,9) gibt anamnestisch häufig Magen-Darm-Beschwerden an. Der

internistische Befund ergibt bis auf eine mäßige Erhöhung der Leberenzyme keine Pathologica. Der Colonkontrasteinlauf zeigt bis auf ein isoliert vorhandenes Divertikel keinen auffälligen Befund. Die Rectoskopie, bis 27 cm durchgeführt, ergibt keinen Anhalt für eine Polyposis.

Bei der Orthopanaufnahme ergibt sich folgender Befund: der rechte obere Eckzahn ist verlagert und retiniert. Im Bereich der mittleren oberen Schneidezähne zeigt sich eine symmetrische ca. kirschgroße Incisivuscyste; im linken Unterkieferwinkelbereich angedeutet traubenförmige Prominenz des Angulus (ähnlich wie bei dem Pat. J.K. (II,8) lang ausgezogene Processus styloidei, die sich bis in die Höhe des Zungenbeines projizieren).

- 15) Die älteste Tochter R.S., geb. am 3.4.1949 klagt (III,24) über ähnliche Beschwerden wie der Vater. Klinisch findet sich bis auf einen reponierbaren Nabelbruch und einzelne derbe, erbsgroße Knötchen im Bereich des linken Armes kein auffälliger Befund. Auf der Colonkontrastdarstellung können infolge starker Darmverschmutzung kleinere Polypen nicht ausgeschlossen werden. Die Rectoskopie kann nur bis 15 cm durchgeführt werden und erbringt keinen wesentlichen Befund. Auf der Übersichtsaufnahme des Ober- und Unterkiefers ergibt sich kein Hinweis für Exostosen bzw. Osteome. Die beiden oberen ersten Molaren sind nicht vorhanden. Da die Patientin angibt, noch keine bleibenden Zähne verloren zu haben, ist eine Nichtanlage der beiden oberen Molaren (6 + 6) anzunehmen.

- 16) Die anderen Geschwister U.K. geb. am 29.2.1952

(III,25); M.K. geb. am 3.12.1957 (III,26) und C.K. geb. am 28.2.1963 (III,27) zeigen klinisch und röntgenologisch keine Auffälligkeiten. Alle Zähne sind regelrecht angelegt und altersentsprechend durchgebrochen.

- 17) Die Patientin E.B., geb. am 18.2.1934 (II,10) zeigt sowohl klinisch als auch röntgenologisch keinen auffälligen Befund (auf der Orthopanaufnahme fallen als Nebenbefund die ausgesprochen langen Processus styloidei auf, die sich bis in Höhe des Zungenbeines projizieren). Die Röntgenaufnahmen der sieben Kinder (III,28 - 34) zeigen keinen pathologischen Befund, ebenso die klinische Untersuchung.
- 18) Die Patientin F.D., geb. am 17.11.1935 (II,11) gibt anamnestisch häufig Schmerzen im rechten Unterbauch an und eine "Darmentzündung", die ca. 3 Jahre zurückliegt. Die daraufhin durchgeführte Magen-Darm-Passage und Colonkontrastdarstellung ergibt jedoch keinen sichtbaren Befund, insbesondere keinen Hinweis auf polypöse Schleimhautveränderungen. Die Orthopanaufnahmen der Mutter (II,11) sowie ihrer Kinder - K.V. geb. am 7.11.1952 (III,35); K.D. geb. am 2.5.1955 (III,36) - sind unauffällig.
- 19) Eine Untersuchung der Babys - IV,37 bis 39 - ist nicht vorgenommen worden.
- 20) Der Vater der sieben Kinder (II,5 bis 11) F.K. geb. am 31.7.1898 (I,1) verstarb im Alter von 48 Jahren. Aus den Krankenunterlagen geht nur hervor, daß wegen der Schwere des Krankheitsbildes eine Röntgenuntersuchung damals nicht möglich war. Es habe sich

um Lebermetastasen gehandelt, wobei der Primärtumor nicht nachgewiesen werden konnte. Der Tod erfolgte unter den Zeichen einer Kreislaufschwäche.

- 21) Die Ehefrau M.K., geb. am 6.12.1899 (I,2) ist im Alter von 38 Jahren im Kreiskrankenhaus Alzey* verstorben. Die Krankengeschichte sei durch Kriegseinwirkung verloren gegangen.
- 22) Der Bruder H.B., geb. am 9.1.1904 (I,3) verstarb im Alter von 54 Jahren im Kreiskrankenhaus Alzey. Als Krankheitsbezeichnung wurde ein rezidivierendes Magenkarzinom angegeben (operativ verifiziert). Röntgenunterlagen liegen nicht vor.
- 23) Die Schwester Frau M.K., geb. am 28.11.1893 (I,4) verstarb im Alter von 77 Jahren im Kreiskrankenhaus Alzey. Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen einer zunehmenden Resistenz im Abdomen bei Gewichtsabnahme und häufigem Erbrechen. Röntgenologisch zeigte sich ein ca. pflaumengroßer Prozeß im Antrumbereich. Die Patientin verstarb an plötzlichen Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

* Vielen Dank Herrn Chefarzt Dr. Nusselt für die Überlassung der Krankenblätter.

4. Diskussion

4.1. Die genetischen Aspekte beim GARDNER-Syndrom

GARDNER schrieb 1951, daß das Vererbungsmuster der von ihm untersuchten Familie charakteristisch für ein einfach dominantes Gen sei. Aus dem Stammbaum könne man entnehmen, daß bei all denjenigen Familienmitgliedern, die bestimmte Merkmale zeigten, ein Elternteil gleichfalls betroffen sei. Ungefähr die Hälfte der Kinder der betroffenen Eltern habe die Veränderungen, während alle Kinder von nicht betroffenen Eltern noch keine solchen Veränderungen aufwiesen. Er meint, da noch keine zwei Menschen bekannt seien, die bei entsprechender Symptomatik geheiratet haben, könne über das Verhalten der Gene unter homocygoten Bedingungen noch nichts gesagt werden. Das gleichzeitige Auftreten von Oberflächentumoren (ektodermal) und der Polyposis intestini (endodermal) ist nach GARDNER durch eine mögliche genetische Verbindung zwischen zwei dominanten Genen erklärbar, müsse aber noch erforscht werden.

MC KUSICK meinte, daß ein einziges Gen verantwortlich sei für die Ausprägung der drei Merkmale und fügte hinzu, daß es wenigstens sechs genetisch unterschiedliche Formen der Polyposis intestini gäbe:

1. Die familiäre Polyposis als ein autosomal dominantes Vererbungsmuster. Es betrifft nur das Colon und zeige starke Tendenz zur malignen Degeneration.
2. Gelegentlich auftretende einzelne Polypen im Bereich des Colon, die auch maligne entarten können.
3. Das Syndrom von PEUTZ-JEGHERS, das aus Pigmentflecken im Bereich der Mundschleimhaut und der pe-

ricalen Haut, sowie generalisierten Intestinalpolyphen - im allgemeinen ohne maligne Degeneration - besteht.

4. Das GARDNER-Syndrom.

5. Das TURCOT-Syndrom, das aus der Polyposis des Colon und Tumoren des zentralen Nervensystems besteht und möglicherweise ein autosomal-rezessives Erbmuster hat.

6. Multiple endokrine Adenomatose als autosomal-dominantes Vererbungsmuster; hierzu gehört das ZOLLINGER-ELLISON-Syndrom mit nicht heilbaren peptischen Ulcera und Adenomen des Pankreas. Zu dieser Gruppe würde auch der eine beschriebene Fall von DEVIC u. BUSSEY passen, wo zu den Merkmalen des GARDNER-Syndroms noch ein Adenom der Nebenniere gefunden wurde.

GARDNER postulierte später zwei Möglichkeiten des Vererbungsmodus; einmal könne es sich um ein einziges defektes pleiotropes Gen mit dominantem Erbmuster handeln, zum anderen um Kopplungen zwischen zwei oder drei dominanten Genen. Letzteres wird von manchen Autoren (JONES u. CORNELL, LAZAR u. FUHRMANN) als wenig wahrscheinlich angesehen. Es müßten nämlich dann die Einzelkomponenten des Syndroms in der Regel unabhängig vererbt werden und nur selten, aber immer noch häufiger als durch reinen Zufall erklärbar, familiär zur Beobachtung kommen.

Nach FUHRMANN u. Mitarb. ist die einzige und Überzeugendste Hypothese für die Ätiologie des GARDNER-Syndroms die Annahme eines einfachen autosomal-dominanten Erbganges. Die Grundlage dafür sei ein pleiotropes Gen (eine Erbanlage, die eine ganze Reihe verschiedener Eigenschaften bzw. Merkmale hervorruft), mit voller Penetranz (das ist der Prozentsatz der Bevölkerung,

der sichtbare Auswirkungen eines mutanten Gens zeigt), aber in Grenzen schwankender, insbesondere auch altersabhängiger Expressivität. Die Beobachtung familiären Auftretens bisymptomatischer Unterformen des Syndroms können durch das Auftreten schwächerer Allele am gleichen Genort erklärt werden, die nur einen Teil des pleiotropen Wirkungsmusters zur Manifestation bringen. Die von FUHRMANN u. Mitarb. untersuchte Familie, sowie die in dieser Arbeit vorgestellte Familie würden zu dieser bisymptomatischen Unterform gehören.

4.2. Die klinische Symptomatik

Die charakteristischen Symptome des GARDNER-Syndroms wechseln in ihrer Häufigkeit und Zusammensetzung. Ursprünglich waren es drei Hauptmerkmale: Die Polyposis intestini und die sog. weichen und harten Tumoren. Diese sog. weichen und harten Tumoren treten gewöhnlich schon im frühen Lebensalter auf und stellen im allgemeinen nur kosmetische Probleme dar. Das prognostisch wichtigste Symptom ist die Polyposis intestini. Vereinzelt wurde sie schon im späten Kindesalter gefunden, hat aber nach WEARY ihren Häufigkeitsgipfel im vierten Lebensjahrzehnt (s.a. Abb. 1). Neben völlig asymptomatischen Formen können die Patienten an schleimigen oder blutigen Durchfällen leiden. Weniger häufige Symptome sind krampfartige Bauchschmerzen, Anämie und allgemeine Körperschwäche.

Anschließend möchte ich die einzelnen klinischen Bilder des GARDNER-Syndroms diskutieren.

1. die Polyposis intestini

2. die sogenannten weichen Tumoren
3. die Osteomatose
4. die Veränderungen im Bereich des Zahnsystems.

4.2.1. Die Polyposis intestini

Die wichtigste Veränderung beim GARDNER-Syndrom ist die multiple Polyposis des Colon und des Rectum. Die Polyposis beim GARDNER-Syndrom läßt sich pathologisch-anatomisch nicht von der familiären multiplen Polyposis des Colon unterscheiden, die das erste Mal von CRIPPS im Jahre 1882 beschrieben worden ist.

Wie bei der klassischen familiären Polyposis können im Colon beim GARDNER-Syndrom Myriaden von Polypen zu sehen sein, die in Größe und Form unterschiedlich sind, wobei entweder die zwischen den Polypen liegende Schleimhaut hyperplastisch ist, oder aber die Polypen so vereinzelt liegen, daß zwischen ihnen eine ganz normale Mucosa zu sehen ist. Bei den mitgeteilten Fällen des GARDNER-Syndroms soll das letztgenannte Manifestationsmuster häufiger vorkommen, obwohl viele Autoren bei den resezierten Anteilen des Colons nur von einer "multiplen Polyposis" des Colon sprechen, ohne genaue Angaben über die Lokalisation bzw. das makroskopische Muster zu machen. Die Polypen werden selten vor Beginn des zweiten Lebensjahrzehntes gefunden. Ausnahmen stellen die von WEARY und von GORLIN beschriebenen Patienten dar. WEARY berichtet von einem Neunjährigen, der sich einer Kolektomie wegen einer Polyposis unterziehen mußte, und GORLIN teilt den Fall eines Patienten im Alter von vier Jahren mit, bei dem bereits eine Polyposis festgestellt werden konnte.

Bezüglich der Lokalisation meint MC KUSICK, daß die Polypen beim GARDNER-Syndrom in jedem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes vorkommen können. Bei 73 von 83 Patienten war das Colon betroffen (88 %). Bei 10 von 83 Pat. habe man gleichzeitig auch Polypen im Dünndarm gefunden. Es sei jedoch kein Fall von GARDNER-Syndrom beschrieben worden, wo es sich nur um eine Polyposis des Dünndarmes gehandelt habe.

Die Polypen bei der Polyposis coli finden sich zum größten Teil im Sigmoideum, sowie im Bereich der Flexura coli dextra et sinistra (BORCHETTO). Das Verhältnis zwischen breitbasig aufsitzenden und gestielten Polypen ist abhängig vom Alter und von der Dauer der Krankheit. Bei jüngeren Patienten überwiegen die breitbasig aufsitzenden Polypen, bei älteren die gestielten (CLARK).

Gewöhnlich verläuft die Polyposis bis zum Stadium der malignen Entartung relativ asymptomatisch. Bis dahin gehören Melaena mit oder ohne Begleitanämie, Durchfälle oder unbestimmte abdominale Beschwerden zu den seltenen Symptomen. Die Invagination, die beim PEUTZ-JEGHERS-Syndrom ziemlich häufig eine Komplikation darstellt, gehört nicht zum Bild des GARDNER-Syndroms (WEARY u. Mitarb.).

In einem Artikel über Krebs und Vererbung unterstrich schon 1925 LOCKHARD-MUMMERY die Bedeutung des Erbfaktors bei der Entwicklung der multiplen Polyposis und die Tatsache, daß diese Krankheit ein prädisponierender Faktor bei der Entwicklung des Darmcarcinoms darstelle.

Die Polyposis intestini (bei der familiären Polyposis, oder der Polyposis intestini beim GARDNER-Syndrom oder beim PEUTZ-JEGHERS-Syndrom) ist das gefährlichste Vorzeichen einer möglichen malignen Entartung. MAYO u. Mitarbeiter meinten, daß jede Person mit familiärer Polyposis vor Erreichen des fünfzigsten Lebensjahres am Darmcarcinom sterben würde. Von 127 Fällen multipler Polyposis, die von HULLSIEK 1928 veröffentlicht wurden, zeigten 36 % carcinoma-töse Entartung. MC KENNEY fand bei einem Drittel der untersuchten Fälle mit multipler Polyposis Carcinome im Bereich des Darmes. WEARY u. Mitarbeiter berichten, daß die Häufigkeit der malignen Veränderungen der Polypen bei Patienten mit GARDNER-Syndrom bei 45 % liege. Sie bezweifeln jedoch einen signifikanten Unterschied bezüglich der möglichen malignen Entartung der Polypen beim GARDNER-Syndrom und der familiären Polyposis.

Bei allen verdächtigen Fällen sollte demnach eine Rectosigmoidoskopie als auch eine Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Traktes durchgeführt werden.

4.2.2. Die sog. weichen Tumoren

Die sog. weichen Tumoren können unter der Haut, im Retroperitoneum und im Mesenterium liegen. Die subcutanen Tumoren finden sich als Knötchen im Gesicht, am Truncus und den Extremitäten. Es sind vor allem Lipome und Fibrome. Sie sind nicht maligne, können aber rezidivieren. Sie können spontan auftreten oder nach einem lokalen Trauma. Letzteres trifft vor allem für die Desmoid-Tumoren zu. Der Ausdruck "Desmoid"

wurde von Johannes MÜLLER 1838 eingeführt wegen der histologischen Ähnlichkeit mit Bändern oder Sehnen. Diese Tumoren entwickeln sich aus dem Bindegewebe. Sie kommen am häufigsten in der vorderen Bauchwand vor. Die meisten Desmoid-Tumoren gehen von der Aponeurose des Musculus rectus aus und wachsen in diesen Muskel hinein. In der Häufigkeit folgen dann der Musculus obliquus externus und internus abdominalis.

Die Desmoid-Tumoren haben keine richtige Kapsel. Sie wachsen von der Peripherie her in den Muskel hinein, können Muskelfasern zerstören und folgen dem Weg des geringsten Widerstandes. Sie können durch die gesamte Dicke der Bauchwand wachsen. Das mikroskopische Bild reicht von einem azellulären Fibrom bis zu einem Lowgrade-Fibro-Sarkom (HUGHES u. Mitarb.). Bei diesen Desmoid-Tumoren zeigt sich eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit 70 bis 85 %. Sie sollen bevorzugt während der Gravidität auftreten (STRODE).

Die Ätiologie der Desmoid-Tumoren ist noch unklar, obwohl gewisse Faktoren bedeutsam zu sein scheinen:

Das Trauma, ob chirurgisch oder physiologisch, kann bei bestimmten Personen, die genetisch prädisponiert sind, ein Stimulus für das excessive Wachstum der Zellen mesenchymalen Ursprungs sein (LAZAR, LABERGHE).

Die Häufigkeit desmoider Tumoren bei Personen mit multipler Polyposis wird von SMITH mit 3,5 % angegeben, während sie bei der übrigen Bevölkerung nur bei 0,03 % auftreten sollen. JONES u. CORNELL meinen

daß aufgrund der berichteten Fälle von GARDNER-Syndrom die Häufigkeit desmoider Tumoren sogar noch höher sei - ungefähr 17 %. Obwohl die Desmoid-Tumoren mikroskopisch maligne erscheinen, metastasieren sie nicht (DAHN u. Mitarb. fanden trotz intensiver Suche bei 33 Pat. mit Desmoid-Tumoren keine Metastasen).

Die Fibrome.

Nach WEARY u. Mitarb. handelt es sich bei 40 % der Bindegewebshyperplasien um einfache Fibrome des nicht-invasiven Typs. Sie sind meist als feste Knötchen oder Tumoren im cutanen oder subcutanen Gewebe zu finden. Weniger häufig fanden sich die Fibrome im Mesenterium oder Retroperitoneum (COLLINS, GORLIN, GUMPEL u. CARBALLO, CORDIER).

Das Fibrosarkom.

Die Beschreibung der "Fibrosarkome" ist in der Literatur nach FUHRMANN u. Mitarbeitern nicht eindeutig. Tumoren dieser Art wurden unter anderem von GARDNER, COLLINS, GUMPEL u. CARBALLO beschrieben. In keinem einzigen Fall wurde von einem metastasierenden Fibrosarkom berichtet, so daß es nach WEARY sehr wahrscheinlich ist, daß es sich bei diesen Tumoren um Desmoid-Tumoren handele, die so aggressiv seien, daß es zu einer Invasion in das umgebende Gewebe komme. GARDNER beschreibt diese Fibrosarkome als "bestehend aus soliden Massen von extrem dichten kollagenem Gewebe, das die umgebende Muskulatur infiltriert und invasiv in das Fettgewebe vordringt". Er versteht unter Fibrosarkom einen "gut differenzierten, nicht metastasierenden Tumor mit progressivem Wachstum". WEARY

meint, wenn man diese Fälle von Fibrosarkomen zu den Desmoid-Tumoren zähle, liege die Häufigkeit von diesen Desmoid-Tumoren beim GARDNER-Syndrom bei 24 %.

Verschiedene Autoren berichten noch über andere sog. weiche Tumoren, die sie bei Patienten mit GARDNER-Syndrom fanden. Die Häufigkeit solcher Veränderungen ist jedoch noch zu klein, um den Schluß zuzulassen, daß das Auftreten einfach zufällig sei oder nicht. So berichten CLARK, COLLINS, GUMPEL u. CARBALLO von Leiomyomen im Bereich des Magens, Jejunum, Ileum und des Retroperitoneum. GARDNER beschreibt 1962 einen Fall von Trichoepitheliom, und BOCHETTO u. Mitarbeiter fanden Neurofibrome im Retroperitoneum.

4.2.3. Die Osteomatose

Es handelt sich hierbei um gutartige Osteome oder Exostosen. Nach WEARY sind diese Veränderungen in über 50 % der berichteten Fälle gesehen worden. Er vermutet, daß die Häufigkeit der Knochenveränderungen wahrscheinlich noch höher ist, da in vielen Fällen eine gründliche Untersuchung des Skeletts nicht vorgenommen worden sei. Bei den Osteomen handelt es sich um umschriebene, glatt begrenzte Bezirke dichten, kompakten Knochens mit allen histologischen Charakteristika eines normalen Knochens, einschließlich der HARVERSSchen Kanäle. Die Osteome kommen bevorzugt im Bereich der Bindegewebsknochen vor (nach WEARY in 4/5 der Fälle). Meines Erachtens kann der zeitliche Unterschied bei der Entwicklung von Bindegewebsknochen und den sog. Primordialknochen eine mögliche

Ursache sein: Zu den Bindegewebsknochen gehören die Mandibula, Clavicula sowie die platten Knochen des Schädels und des Gesichtes, die sich durch direkte Verknöcherung des Mesenchyms entwickeln. Die Entwicklung beginnt bei den 16 - 18 mm langen Embryonen. Die Mesenchymzellen verdichten sich, werden zu Osteoblasten und bilden kollagene Fasern und Kittsubstanz aus, so daß zuerst ein kalkfreies Osteoid entsteht, das anschließend verkalkt. Die übrigen Knochen des Skeletts entstehen durch die indirekte Ossifikation, die etwas später, bei den 20 mm langen Embryonen einsetzt. Hierbei werden die Knochenstücke durch hyalinen Knorpel vorgebildet (Primordialknochen). Die Primordialknochen sind beim GARDNER-Syndrom wesentlich seltener befallen. Bei diesen Knochen zeigen sich in der Regel nur Exostosen oder mehr oder weniger dicke wellenförmige Cortikalisverdickungen. Sehr charakteristisch sind auch die vom Unterkieferwinkel ausgehenden traubenförmigen Exostosen.

Die Skelettbefunde des GARDNER-Syndroms sind, wie FUHRMANN u. MC KUSICK betonen durchaus vom Bild der erblichen multiplen Exostosen zu unterscheiden.

4.2.4. Die Veränderungen im Bereich des Zahnsystems

Eine bisher nicht so beachtete Veränderung beim GARDNER-Syndrom betrifft die Anomalien im Bereich des Zahnsystems. Sie gehören eigentlich zu den konstanten Merkmalen (JONES u. CORNELL). Dabei handelt es sich nach diesen Autoren um folgende Anomalien, zu deren Wertigkeit hier kritisch Stellung genommen werden soll:

- 1) Die Patienten mit GARDNER-Syndrom sollen auffallend "schlechte Zähne" (poor teeth) haben (CHANG), mit erhöhter Kariesanfälligkeit, so daß eine prothetische Versorgung schon im frühen Lebensalter notwendig sei (GARDNER 1962, ZITER 1965).

In der Zahnheilkunde ist die Kariesanfälligkeit bis heute ein noch nicht endgültig gelöstes Problem. Bei der jahrzehntelangen Forschung hat man bis heute viele Faktoren gefunden, die mit der Kariesanfälligkeit in einem ursächlichem Zusammenhang stehen sollen, wie z.B. anatomische Gegebenheiten, Zahnstein und Beläge, Mundflora, Nahrung, Speichel und Mundhygiene. Betrachtet man die vergleichsweise geringe Zahl von Patienten mit GARDNER-Syndrom gegenüber der Vielzahl von Patienten mit erhöhter Kariesbereitschaft, erscheint es fragwürdig, dies als konstantes Merkmal beim GARDNER-Syndrom anzusehen. Bei der in dieser Arbeit vorgestellten Familie fand sich keine auffällige Kariesbereitschaft. Demgegenüber möchte ich die angeführte frühzeitig notwendige prothetische Versorgung eher mit dem Punkt 2) in Zusammenhang sehen.

- 2) Häufig würden die bleibenden Zähne nicht zum Durchbruch kommen, so daß eine Persistenz der Milchzähne auffällig sei (JONES u. CORNELL, CHANG).

Die Persistenz von Milchzähnen bei der 17-jährigen Patientin W.R. (III,16) war neben dem auffälligen röntgenologischen Knochenbefund der Anlaß, weitere Untersuchungen vorzunehmen. Der 14-jährige Bruder F.R. (III,18) zeigte ebenfalls Persistenz

von Milchzähnen. Die anderen Geschwister waren noch zu jung, um diesbezügliche Aussagen zu machen. Die entsprechenden Ersatzzähne waren bei beiden Patienten nicht zum Durchbruch gekommen (zwischen nicht zum Durchbruch kommenden bleibenden Zähnen und der Persistenz von Milchzähnen besteht ein erklärbarer ursächlicher Zusammenhang, der später erläutert werden soll). Da die Milchzähne bezüglich Kariesanfälligkeit und Belastbarkeit (kleine Wurzeln) nicht die Haltbarkeit der bleibenden Zähne haben, entstehen frühzeitig Lücken. Auch vielleicht dadurch, weil man sie im Glauben an einen leichteren Durchbruch der bleibenden Zähne extrahiert haben mag. Diese Zahnlücken machen im Sinne der Prophylaxe eine frühzeitige prothetische Versorgung notwendig.

- 3) Im Röntgenbild fallen weiterhin überzählige Zähne bzw. Zahnrudimente auf (FADAR). FITZGERALD fand bei einem Patienten 37 Zahnrudimente und zwei verlagerte Zähne im Ober- und Unterkieferbereich. ZITER erwähnt zusätzlich noch Hyperzementosen.

Es dürfte schwierig sein, beim GARDNER-Syndrom mit dem Vorkommen von Osteomata eburnea im Bereich des Ober- und Unterkiefers röntgenologisch Hyperzementosen zu diagnostizieren, da bei Überlagerungen von Osteomen und Zahnwurzeln der Periodontalspalt nicht immer zu verfolgen ist, so daß eine Verwechslung zwischen Hyperzementose und Osteom möglich ist. Hyperzementosen fanden sich bei der von mir untersuchten Familie nicht, während verlagerte Zähne und Zahnrudimente häufig waren (s. Abb. 9).

	Anzahl
Verlagerte und retinierte Zähne	7
Persistenz von Milchzähnen	7
Cystenbildung	6
Odontome	4
Nichtanlage von Zähnen	5
Zahnüberzahl	2

Abb. 10 Anomalien im Bereich der Zähne im
 einzelnen bei den betroffenen Perso-
 nen aus Abb. 2

Die Ursache dafür scheint in einer fehlerhaften genetischen Information der Zahnleiste zu liegen, die sich bei dem 13 - 14 mm langen Embryo zu bilden beginnt. Um diese Zeit wächst das Epithel der Mundhöhle im Ober- und Unterkiefer dort, wo später die Milchzähne stehen, also in der Gegend des späteren Alveolarfortsatzes in das Bindegewebe der Tiefe. Anfangs sind es Inseln, die dann bei dem 20 mm langen Embryo als ein geschlossenes Band in die Tiefe wachsen. Diese Epithelbänder werden, weil sie die Zähne entstehen lassen, als Zahnleisten bezeichnet. Zunächst vollzieht sich die Entwicklung der Milchzähne, wobei an jeder Leiste symmetrisch angeordnet 10 Knoten entstehen; diese Knoten wachsen sich zunächst zu kappenförmigen und dann zu glockenförmigen Gebilden aus. Später entsteht aus dem Epithel eines jeden Milchzahnes der Ersatzzahn. Die Molaren entstehen direkt aus der Zahnleiste. Im Innern der Glocke und unter der Glockenöffnung kommt es zu einer Zellenanhäufung des mesenchymalen Bindegewebes, der primitiven Zahnpulpa, der spä-

ter ins Dentin eingeschlossenen regulären Pulpa des fertigen Zahnes, der somit ektodermaler und mesodermaler Herkunft ist.

Das Wachstum von überzähligen Zähnen bzw. ektopisch liegender Zahnrudimente scheint ihre Ursache in einer Störung der genetischen Information der Zahnleiste zu haben. Wachstum und Ausdifferenzierung der Zahnleiste fällt in den Zeitraum eines 12 - 20 mm langen Embryo. Wie oben ausgeführt beginnt bei dem 16 - 18 mm langen Embryo die Bildung der Knochen, die durch direkte Ossifikation entstehen. Diese Knochen sind gleichzeitig am häufigsten Sitz der für das GARDNER-Syndrom typischen Osteome. Es läßt sich also ein lokaler (z.B. Mandibula) und zeitlicher Zusammenhang der Störung bezüglich Zahnüberzahl, Zahnrudimente und Osteomen ableiten.

- 4) Odontome werden als weiteres Merkmal des GARDNER-Syndroms angeführt (GARDNER, JONES u. CORNELL, FUHRMANN). In der von mir untersuchten Familie fand sich ebenfalls diese an sich gutartige Geschwulst (s. Abb. 7 u. 10), wobei gesagt werden muß, daß es sich hierbei nur um einen röntgenologischen Nachweis handelt, da noch keine Operationsindikation bestand, um die Diagnose histologisch zu sichern. Die Odontome bilden sich aus Resten der Zahnleiste (s.o.) und stellen pathologisch anatomisch einen fibro-epithelialen Tumor dar. Die Odontome möchte ich als dritte Variante - neben Zahnüberzahl und Zahnrudimenten - einer gestörten Entwicklung im Bereich der Zahnleiste beim GARDNER-Syndrom ansehen.

5) Die Osteome im Bereich des Zahnsystems.

Die zahlreichen unregelmäßig begrenzten Knochenverdichtungen im Sinne von Osteomata eburnea stellen eine sehr auffällige Veränderung im Bereich des Ober- und Unterkiefers dar. Sie waren auch bei der von mir untersuchten Familie das ursprüngliche Leitsymptom. Diese röntgenologisch charakteristischen Knochenverdichtungen sollten den behandelnden Zahnarzt (Arzt) an das GARDNER-Syndrom denken lassen, um weitere Untersuchungen einzuleiten.

Die besondere Aufnahmetechnik mittels der Orthopanaufnahme (Abb. 4, 6, 7, 8) zeigt besonders deutlich diese strahlendichten Bezirke gegenüber der Aufnahme (Abb. 9) mit regelrechter Knochenstruktur. Die Technik der Orthopanaufnahme ist ein bedeutender Fortschritt bei der übersichtlichen Dokumentation von Veränderungen im Bereich des Zahnsystems - hier bezüglich des GARDNER-Syndroms: strahlendichte Bezirke (Osteome), traubenförmige Exostosen im Kieferwinkelbereich; Zahnüberzahl, Zahnrudimente, verlagerte Zähne, Persistenz von Milchzähnen, Odontome und Cysten sind auf einer Aufnahme übersichtlich und ohne wesentliche Überlagerungen zu erkennen (Schichtaufnahme).

Histologisch bestehen die Osteomata eburnea aus Kompaktainseln, die aus mosaikartig zusammengefügtten HAVERSSchen- und Tafelosteomen aufgebaut sind, wobei die lamelläre Struktur gut zu erkennen ist. Die Kittlinien sind leicht gekrümmt oder gerade ge-

zogen. Für einen verstärkten Umbau (Aufbau und Abbau) ergeben sich keine Anhaltspunkte.

5. Die Therapie beim GARDNER-Syndrom

Die sog. weichen und harten Tumoren beim GARDNER-Syndrom bergen nur kosmetische Probleme, sofern sie auffällig an der Oberfläche in Erscheinung treten. Maligne Entartungen sind bei diesen Tumoren bisher nicht beschrieben worden. Die aus kosmetischen Gründen durchgeführte Therapie ist eine chirurgische. Der eigentliche ernste und problematische Aspekt des GARDNER-Syndroms besteht in der Behandlung der multiplen Polyposis des Colon bzw. der anderen Darmabschnitte. Die Gefahr der malignen Entartung der Polyposis ist bei den Patienten mit GARDNER-Syndrom ebenso groß, wie bei denjenigen mit der klassischen familiären Polyposis. Das Mittel der Wahl ist in der Regel die subtotale bzw. totale Colektomie.

LILIENTHAL war 1901 der erste, der eine chirurgische Behandlung der multiplen Polyposis durchführte. Es handelte sich um eine Ileosigmoidostomie, der später eine Resektion des Colon folgte. Es war natürlich möglich, daß in dem terminalen Darmabschnitt noch Polypen vorhanden waren. So führte LOCKHARD-MUMMERY 1918 die präoperative Kauterisation der Polypen ein, bevor eine Ileosigmoidostomie vorgenommen wurde. Die erste totale Colektomie mit Entfernung des Rectum wurde 1926 durch COFFEY in drei Abschnitten durchgeführt.

Die heute allgemein gültige Ansicht ist die, daß die Behandlung der multiplen Polyposis eine Colektomie sein soll, sobald die Diagnose gestellt ist. Die

Frage, die sich dem Operateur stellt ist die, ob eine totale oder subtotale Colektomie vorgenommen werden soll. Die einen glauben, daß das Risiko, daß sich in dem zurückgelassenen Darmabschnitt ein Carcinom entwickle, so klein sei, daß eine subtotale Colektomie mit Erhaltung der Sphincter-Funktion geraten werden könne. Andere glauben wiederum, daß die Wahrscheinlichkeit, daß sich in dem zurückgebliebenen Rectum oder Sigmoidum ein Carcinom entwickeln könne, so groß sei, daß als Mittel der Wahl nur eine totale Colektomie und Ileostomie (Anus praeter) gerechtfertigt sei. So berichten TEICHER u. ABRAHAMS von zwei Patienten mit multipler Polyposis, bei denen eine subtotale Colektomie durchgeführt wurde, mit praeoperativer Kauterisation der Polypen im Bereich des Rectum. Es wurde im vierteljährlichen Abstand eine proktoskopische Untersuchung durchgeführt. Trotz dieser engmaschigen Kontrolle konnte die maligne Entartung eines Polypen nicht rechtzeitig erkannt werden, der schon in die Muscularis mucosae eingedrungen war.

Entsprechende Erfahrung machte auch GARDNER bei einem Patienten, bei dem eine subtotale Colektomie durchgeführt worden war, und regelmäßig nachuntersucht wurde.

Bei 12 Patienten von 122 Fällen mit multipler Polyposis, die EVERSON u. ALLEN nachuntersuchten, entwickelte sich ein Carcinom im Bereich des zurückgebliebenen Darmabschnittes. Über den Prozentsatz der malignen Entartung im zurückgebliebenen Darmabschnitt gehen die Meinungen auseinander. So

nimmt HUBBARD 4 - 16 % an; OSLER meint, daß bei 20 % der Fälle im Bereich des terminalen Darmabschnittes eine maligne Degeneration zu erwarten ist.

SMITH u. JACKMANN stellten 1956 in einer Langzeitstudie bezüglich des Verlaufes bei subtotaler Colectomie folgendes fest:

Patienten, bei denen wegen multipler Polyposis eine subtotale Colectomie mit ileorektaler Anastomose vor 1940 durchgeführt worden war, sei bei 30 % eine maligne Entartung im zurückgebliebenen Rectumsegment aufgetreten; lag der Operationszeitpunkt zwischen 1940 und 1945, entwickelte sich bei ca. 15 % ein Carcinom; bei den zwischen 1945 und 1950 operierten Patienten waren es 10 %, bei denen es zu einer malignen Entartung des zurückgelassenen Rectumsegmentes gekommen war.

JONES u. CORNELL meinen deshalb, je länger der Beobachtungszeitraum, desto häufiger würde es zu einer malignen Entartung kommen. Das sollte vor allem dann beobachtet werden, wenn jüngere Patienten operiert werden müßten und sich der Operateur für eine subtotale Colectomie mit Zurücklassung eines Rectum- bzw. Colonsegmentes entscheide. Bei der Frage subtotale oder totale Colectomie sollte das Alter des Patienten berücksichtigt werden.

Viele Chirurgen glauben, daß nur dann eine subtotale Colectomie infrage komme, wenn bestimmte Kriterien zuträfen. Diese Kriterien seien:

1. Kein Carcinom im Bereich des Colon oder Rectum.
2. Die Anzahl der Polypen im terminalen rectalen

Segment dürfte nicht so groß sein, daß eine Kau-
terisation der Polypen zur Perforation oder
Strikturen des Rectum führen könnte.

3. Es müßte sichergestellt sein, daß die Patienten alle drei bis sechs Monate zur Nachuntersuchung erscheinen könnten.
4. Das zurückgelassene Darmsegment müsse so beschaffen sein, daß es leicht mittels Recto-Sigmoidoskopie untersucht werden könne.

Wenn eines dieser oben angegebenen Kriterien nicht erfüllt sei, dann wäre die totale Colektomie mit Ileostomie das Mittel der Wahl.

Über die Therapie der Anomalien im Bereich der Zähne ist in der Literatur noch wenig zu finden. Die Osteomata eburnea, die bei der hier beschriebenen Familie und auch in der Literatur am häufigsten im Bereich des Ober- und Unterkiefers zu finden sind, bedürfen selbst keiner Therapie, sind aber als Ursache von Verlagerung und Retinierung von bleibenden Zähnen anzusehen und sind damit indirekte Ursache der Persistenz von Milchzähnen. Hierzu kurz etwas zur Physiologie des Zahnwechsels:

Zunächst muß bei Durchbruch der Ersatzzähne die knöcherne Kapsel, die sich über der Kaufläche des Ersatzzahnes befindet resorbiert werden. Es bildet sich dazu ein gefäß- und zellreiches resorbierendes Gewebe. Wenn dann die knöcherne Kapsel des Ersatzzahnes und weiterhin die Alveole des Milchzahnes in Richtung der Durchbruchsbewegung fortgeräumt ist, tritt der durchbrechende Zahn mit dem Milchzahn selbst in unmittelbare Beziehung. Jetzt

steht der Milchzahn im Wege. Er wird von dem gefäß- und zellreichen Gewebe und speziell von den Osteoklasten resorbiert. (Diese Resorptionszellen möchte MEYER wegen ihrer speziellen Tätigkeit Odontoklasten nennen.). Die Resorption beginnt immer dort, wo der Ersatzzahn anrückt. Andererseits kommt es zu keiner Resorption des Milchzahnes, wenn der bleibende Zahn keine Durchbruchbewegung durchführt.

Als Beispiel möchte ich die Orthopanaufnahme der Patientin W.R. (III,16) (Abb. 4) anführen: im Bereich des linken Unterkiefers erkennt man sehr deutlich den stark verdichteten Knochen, in dem der linke untere erste Prämolare (- 4) eingebettet erscheint. Dieser Zahn (- 4) ist am Ort der primären Keimanlage liegengeblieben, da eine Resorption des sklerotischen, kompakten Knochens über der Kaufläche des Zahnes (- 4) nicht stattgefunden hatte, wobei zwei Möglichkeiten zu diskutieren wären:

1. die Bildung eines (wie oben angeführt) gefäß- und zellreichen resorbierenden Gewebes blieb aus;
2. das Resorptionsvermögen des gefäß- und zellreichen Gewebes reichte nicht aus, den über der Kaufläche liegenden sklerotischen, kompakten Knochen zu resorbieren.

Da, um in dem Beispiel weiterzugehen, der bleibende Zahn (- 4) keine Durchbruchbewegung ausgeführt hat, sondern am Ort der primären Keimlage liegengeblieben ist, kam es auch zu keiner unmittelbaren Beziehung zwischen bleibendem Zahn (- 4) und Milchzahn (- IV) und damit zu keiner Ausbildung

des gefäß- und zellreichen Gewebes mit Odontoklasten. Die Resorption des Milchzahnes blieb aus, so daß die Persistenz des Milchzahnes die Folge eines nicht durchbrechenden Ersatzzahnes ist. Zusätzlich kommt es durch den physiologischen Mesialschub der distal liegenden Zähne (hier - 6) wegen der größeren Zahnkrone, die eine Art schiefe Ebene darstellt, zu einer Intrusion des Milchzahnes (hier - V).

In vielen Fällen von Verlagerung einzelner Zähne wird mit kombinierten zahnärztlich-chirurgischen und kieferorthopädischen Methoden eine Einordnung in die Zahnreihe gelingen.

Sind die Zähne von solchem kompakten Knochen umgeben wie in dem angeführten Beispiel, wird eine regelrechte Einstellung der Zähne in die Zahnreihe nicht zum Erfolg führen. Ein retinierter und verlagelter Zahn bleibt in der Regel reaktionslos im Kiefer liegen und wird dann nur zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckt. Im fortgeschrittenen Lebensalter, wenn es zu einer Atrophie des Processus alveolaris kommt, kann ein ehemals tief im Knochen liegender Zahn durch einen auffälligen Tastbefund bemerkt werden. Wegen einer möglichen Infektion und wegen einer in diesem Lebensalter notwendigen prothetischen Versorgung müssen solche Zähne operativ entfernt werden.

Weniger häufig kommt es bei verlagerten Zähnen zu einer follikulären Cystenbildung. Der verlagerte und retinierte rechte untere Eckzahn (3 -) auf der Orthopanaufnahme des P. F.R. (III,18) (Abb. 7)

zeigt eine follikuläre Cyste. Das Cystenwachstum kann im Extremfall so weit gehen, daß zwischen Cystenwand und äußerer Knochenbegrenzung nur noch eine dünne Wand stehenbleibt. Eine Spontanfraktur ist dann kein seltenes Ereignis. Bei der Therapie der Cysten im Kieferbereich wird nach den Methoden von PARTSCH verfahren (Cystostomie, wobei die Cystenhöhle Nebenhöhle der Mundhöhle wird, oder Cystektomie bei totaler Ausräumung des Cystenbalges und primären Verschuß der Cystenhöhle).

Ebenso wie die Cystenbildung bei verlagerten Zähnen, sollten auch erst einmal entdeckte Odontome röntgenologisch kontrolliert werden. Auf der Orthopanaufnahme des Pat. F.R. (III,18) (Abb. 7) ist im aufsteigenden Ast des rechten Unterkiefers ein Odontom zu erkennen, das sich als scharf abgegrenztes kugeliges Gebilde darstellt und von einem Osteom gut zu unterscheiden ist. Das Wachstum der Odontome gegenüber dem der Cysten ist vergleichsweise gering, jedoch möglich und eine Kontrolle im jährlichen Abstand anzuraten. Bei Größenzunahme oder neuralgiiformen Beschwerden, für die keine andere Ursache gefunden werden kann, ist die operative Entfernung die Therapie der Wahl.

6. Zusammenfassung

Der Genetiker GARDNER und seine Mitarbeiter haben in ihren Veröffentlichungen in den Jahren 1950 bis 1953 ein Syndrom beschrieben, das aus der Trias: sogenannte weiche Tumoren, Osteomen und Polyposis intestini besteht. Bei dieser Erkrankung soll es sich um einen einfachen dominanten Erbgang auf der Grundlage eines pleiotropen Gens handeln.

Bisher sind in der Literatur ca. 70 Familien beschrieben worden, bei denen dieses Syndrom gefunden wurde. Die Literaturübersicht gibt einen Einblick in die bisher mitgeteilten Fälle.

Das GARDNER-Syndrom kann als chronisch verlaufende Erkrankung angesehen werden, wobei die einzelnen Symptome in unterschiedlicher Kombination im Verlaufe des Lebens auftreten können. Der Häufigkeitsgipfel für die Trias des GARDNER-Syndroms liegt im 4. Lebensjahrzehnt. Neben den "trisymptomatischen" Formen des GARDNER-Syndroms kommen auch noch bisymptomatische Unterformen vor.

In der Kasuistik wird eine Familie vorgestellt, bei der bisher nur die bisymptomatische Unterform, bestehend aus Weichteiltumoren der Haut und Osteomen gefunden wurde. 32 Personen einer Sippe wurden klinisch und röntgenologisch untersucht, wobei 2 Familienmitglieder die sog. weichen Tumoren aufwiesen, 4 Personen Osteome im Bereich des Ober- und Unterkiefers (traubenförmige Exostosen vom Kie-

ferwinkel ausgehend bzw. in die Kieferhöhle hineinragend) zeigten und bei 9 Familienmitgliedern sich Anomalien im Bereich des Zahnsystems entwickelt hatten.

Weiterhin werden die genetischen Aspekte des GARDNER-Syndroms diskutiert, sowie die klinischen Bilder dieser Erkrankung im einzelnen betrachtet.

In dieser Arbeit wird vor allem auf die Wertigkeit der in der Literatur beschriebenen und in der untersuchten Familie aufgetretenen Anomalien im Bereich der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde eingegangen, wobei es sich um Zahnüberzahl, Zahnrudimente, Persistenz von Milchzähnen, verlagerte Zähne, Cystenbildungen und Odontome handeln kann. Diese Anomalien werden schon im 1. und 2. Lebensjahrzehnt gefunden und sollten bei gleichzeitig vorhandenen Osteomen im Bereich der Kiefer ein wichtiges Leitsymptom bezüglich der Diagnose GARDNER-Syndrom sein.

Diese Veränderungen im Fachgebiet der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde können somit frühzeitig Anlaß zu weiteren diagnostischen Maßnahmen sein, um eine Polyposis intestini festzustellen und eine mögliche maligne Entartung verhindern zu helfen.

Für die Dokumentation der Anomalien im Bereich des Ober- und Unterkiefers stellt die Technik der Orthopanaufnahme wegen der Übersichtlichkeit (ohne nennenswerte Überlagerungen) ein nützliches und empfehlenswertes Hilfsmittel dar.

7. Literaturverzeichnis

1. BOCHETTO, J.F.,
J.F. RAYCROFT, und
L.W. INNOCENTES
Multiple Polyposis, Exostosis and Soft Tissue Tumors.
Surg. Gyn. Obstetr. 117
(1963) 489 - 496
2. CABOT, R.C.
Case Records of the Massachusetts General Hospital.
Case No. 21061
N.England J.Med. 212 (1935)
263 - 266
3. CHANG, L.H., E.D.PIATT, Bone Abnormalities in GARDNER's
K.E.THOMAS und
A.L.WATNE
Syndrome.
Amer. J. Roentgenol. 103
(1968) 645 - 652
4. CLARK, F.B. und
J.M. PARKER
Familial Polyposis of the
Colon.
J. Maine Med. Ass. 41 (1950)
331 - 335
5. COFFEY, R.C.
Colonic Polyposis with
Engrafted Malignancy:
Technique for Removing the
Entire Colon and Rectum.
Ann. Surg. 83 (1926) 364 - 368
6. COLLINGS, D.C.
The Frequent Association of
Other Body Tumors with Familial Polyposis.
Amer.J.Gastro-Enterol. 31
(1959) 376 - 381

7. CORDIER, G.,
H. GARNIER, J. BARBIER
und L. CALMETTES
La Polypose Rectocolique
Généralisée Associée a des
Lésions Ecto Dermiques et
Mesodermiques.
Press Medicale 74 (1966)
767 - 772
8. CRIPPS, W.H.
Two Cases of Disseminated
Polyposis of the Rectum.
Tr. Path. Soc. London 33
(1881) 165 - 167
9. DAHN, I., JONSSON, N.
und LUNDH, G.
Desmoid Tumors.
Acta. Chir. Scand. 126 (1963)
305 - 308
10. DEVIC, A. und BUSSY
Un cas de polypose adenomateuse
generalisée autor de l'intestin.
Arch. mal. app. digest. Paris
(1912) 278 - 299
11. DEWBORN, J.K.
J. FERGUSON und
R.H. STANISTREET
Familial Polyposis Coli with
Multiple Sebaceous Cysts and
Osteomata: GARDNER's Syndrome.
Aust. Ann. Med. 11 (1962)
195 - 198
12. DUNCAN, B.R.
V.A. DOHNER und
J.H. PRIEST
The GARDNER-Syndrom: Need for
Early Diagnosis.
J. Pediatr. 72 (1968) 497 - 505
13. DUNNING, E.J.
und K.S. JBRAHIM
GARDNER's Syndrome.
Ann. Surg. 161 (1965) 565 - 569

14. FADAR, M. GARDNER's Syndrome and
New Dental Discovery.
Oral Surg. 15 (1962) 153 - 172
15. FITZGERALD, G.M. Multiple Composite Odontomas
Coincidental with Other Tumo-
rous Conditions: Report of a
Case.
J. Amer. Dent. Ass. 30 (1943)
1408 - 1417
16. FUHRMANN, W., Ein Beitrag zum GARDNER-
K.-H. KÄRCHER, Syndrome.
H. PFEIFER und Dtsch. med. Wschr. 93 (1968)
U.W. SCHNYDER 145 - 150
17. GARDNER, C.M. Polyposis of the Colon.
Arch. Surg. 56 (1948) 75 - 78
18. GARDNER, E.J. und Cancer of the Lower Digestive
F.E. STEVENS Tract in One Family Group.
Amer. J. Human Genetics 2
(1950) 41 - 48
19. GARDNER, E.J. A Genetic and Clinical Study
of Intestinal Polyposis, a
Predisposing Factor for Car-
cinoma of the Colon and Rectum.
Amer. J. Human Genetics 3
(1951) 167 - 176
20. GARDNER, E.J. und Hereditary Patterns for Mul-
H.P. PLENK tiple Osteomas in a Family Group.
Amer. J. Human Genetics 4
(1952) 31 - 36

21. GARDNER, E.J. und
R.C. RICHARDS
Multiple Cutaneous and Sub-
cutaneous Lesions Occurring
Simultaneously with Hereditary
Polyposis and Osteomatosis.
Amer. J. Human Genetics 5
(1953) 139 - 147
22. GARDNER, E.J.
Follow-Up Study of a Family
Group Exhibiting Dominant
Inheritance for a Syndrome
Including Intestinal Polyps,
Osteomas, Fibromas, and Epi-
dermal Cysts.
Amer. J. Human Genetics 14
(1962) 376 - 390
23. GORLIN, R.J. und
A.P. CHAUDHRY
Multiple Osteomatosis, Fibromas,
Lipomas and Fibrosarcomas of
the Skin and Mesentery: Epi-
dermoid Inclusion Cysts of the
Skin, Leiomyomas, and Multiple
Intestinal Polyposis.
N. England J. Med. 263 (1960)
1151 - 1158
24. GUMPEL, R.C. und
J.D. CARBALLO
A New Concept of Familial
Adenomatosis.
Ann. Int. Med. 45 (1956)
1045 - 1058
25. HUGHES, E.S.R. und
J.T. HUESTON
Desmoid Tumors in Familial
Polyposis of the Colon.
Austral. N. Zealand J. Surg.
30 (1960) 131 - 139

26. HULLSIEK, H.E. Multiple Polyposis of the Colon.
Surg. Gyn. Obstetr. 47 (1928)
346 - 356
27. JONES, E.L. und GARDNER's Syndrome.
W.P. CORNELL Arch. Surg. 92 (1966) 287 - 300
28. LABERGE, M.Y., Soft Tissue Tumors Associated
W.G. SAUER und with Familial Polyposis.
C.W. MAYO Proc. Mayo. Clin. 32 (1957)
749 - 752
29. LAZAR, H.P., External Manifestations of
N.S. CROW und Multiple Polyposis.
B.G. BROGDON Arch. Int. Med. 100 (1957)
290 - 295
30. LAZAR, H.P. und Familial Polyposis with External
R.M. BENDIX Manifestations.
Gastroenterology 36 (1959)
841 - 847
31. LILIENTHAL 1901 zitiert nach: JONES, E.L. und
W.P. CORNELL
GARDNER's Syndrome.
Arch. Surg. 92 (1966) 287 - 300
32. LOCKHART-MUMMERY, P. Cancer and Heredity.
Lancet 1925, 1, 427 - 429
33. LOCKHART-MUMMERY, P. Causation and Treatment of
Multiple Adenomatosis of the
Colon.
Ann. Surg. 99 (1934) 178 - 184

34. MAYO, C.W.,
J.H. DE WEERD und
R.J. JACKMAN
Diffuse Familial Polyposis of
the Colon.
Surg. Gyn. Obstetr. 93 (1951)
87 - 96
35. MC KENNEY, D.C.
Multiple Polyposis of the
Colon:
Familial Factor and Malignant
Tendency.
J.Amer. Med. Ass. 107 (1936)
1871 - 1873
36. MC KUSICK, V.A.
Genetic Factors in Intestinal
Polyposis
J. Amer. Med. Ass. 182 (1962)
271 - 272
37. MEYER, W.
Normale Histologie und Ent-
wicklungsgeschichte der Zähne
des Menschen
Hanser München 1951
38. MÜLLER, J.
zitiert nach: JONES, E.L. und
W.P. CORNELL
GARDNER's Syndrom.
Arch. Surg. 92 (1966)
287 - 300
39. O'BRIEN, J.P. und
P. WELS
The Synchronous Occurrence of
Benign Fibrous Tissue Neoplasia
in Hereditary Adenosis of the
Colon and Rectum
New York J. Med. 55 (1955)
1877 - 1880

40. OLDFIELD, M.D. The Association of Familial Polyposis of the Colon with Multiple Sebaceous Cysts. Brit. J. Surg. 41 (1954) 534 - 541
41. OSLER, T.R. Multiple Familial Polyposis of the Colon with Associated Manifestations. Canad. J. Surg. 6 (1963) 155 - 158
42. ROSS, P. GARDNER's Syndrome. Amer. J. Roentgenol. 96 (1966) 298 - 301
43. SHIFFMAN, M.A. Familial Multiple Polyposis Associated with Soft and Hard Tissue Tumors J. Amer. Med. Ass. 179 (1962) 514 - 522
44. SMITH, W.G. und
R.J. JACKMAN Results of Treatment Familial Multiple Polyposis. Proc. Mayo Clin. 31 (1956) 304 - 309
45. SMITH, W.G. Multiple Polyposis, GARDNER's Syndrome and Desmoid Tumors. Dis. Colon Rectum 1 (1958) 323 - 332
46. SMITH, W.G. Desmoid Tumors in Familial Multiple Polyposis.

- Proc. Mayo Clin. 34 (1959)
31 - 35
47. STALEY, C.J. GARDNER's Syndrome.
Arch. Surg. 82 (1961)
420 - 422
48. STALPORT, J. und P. LETAWE Syndrom de GARDNER associè
à une dégénérescence maligne
d'un polyp du sphinkter d'Oddi.
Acta gastro-ent. belg. 34
(1971) 644 - 651
49. STRODE, J.E. Desmoid Tumors as Related to
their Surgical Removal.
Ann. Surg. 139 (1954) 335 - 340
50. TEICHER, I. und J.I. ABRAHAMS The Treatment of Selected
Cases of Multiple Polyps, Fa-
milial Polyposis and Diverti-
cular Disease of the Colon by
Subtotal Colectomy and Ileo-
proctostomy.
Surg. Gyn. Obstetr. 103 (1956)
136 - 146
51. UEHLINGER, E. Schriftl. Mitteilung v. 16.10.70
52. WALTON, F. Surgical Treatment of Familial
Polyposis.
Arch. Surg. 62 (1951) 833 - 846
53. WEARY, P.E., GARDNER's Syndrome.

- A. LINTHICUM, Arch. Dermat. 90 (1964)
E.P. CAWLEY, 20 - 30
C.C. COLEMAN und
G.F. GRAHAM
54. WEINER, R.S. und Multiple Polyposis of the
P. COOPER Colon, Osteomatosis and Soft
Tissue Tumors.
N. England J. Med. 253 (1955)
795 - 799
55. WILSON, E. und Familial Polyposis of the
N. FOWLER Desmoid Tumor GARDNER's Syn-
drome.
Austral. N. Zealand J. Surg 32
(1963) 247 - 251
56. ZITER, M.H. Roentgenographic Findings in
GARDNER's Syndrome.
J. Amer. Med. Ass. 192 (1965)
1000 - 1002

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. Herfert herzlich für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit danken, weiterhin Herrn Professor Dr. Uehlinger (Zürich) für die freundliche diagnostische Hilfe und dem Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor Professor Dr. Bredt) für die Herstellung und Befundung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 22. 10. 1941 wurde ich, Rolf Hans Singer, in Gera in Thüringen geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1948 - 1956. 1956/57 war ich dann auf der Oberschule in Lobenstein/Thür. 1957 flüchtete die ganze Familie in die Bundesrepublik Deutschland. In Ulm ging ich dann weiter auf das Gymnasium und bekam im März 1962 das Zeugnis der Reife.

Von 1962 - 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab und begann anschließend das Studium der Zahnmedizin und Medizin in Mainz.

Im Juni 1969 erhielt ich die zahnärztliche Approbation. Im Februar 1971 erfolgte die Promotion zum Dr. med. dent. Im Juli 1971 beendete ich das medizinische Staatsexamen und absolviere seit dem 1.9.71 die Medizinalassistentenzeit in der I. Med. Klinik und in der chirurgischen Abteilung der Zahn-, Mund- und Kieferklinik.

Einleitung

Im Jahr 1911 wurde das erste Mal in der Geschichte der Welt ein Atomkern zerlegt.

Die Geschichte der Atomphysik beginnt im Jahr 1911.

1911 war das Jahr der Entdeckung der Radioaktivität.

Radioaktivität ist die Eigenschaft der Materie, Energie in Form von Alpha-, Beta- und Gammastrahlung abzugeben.

Die Alphastrahlung besteht aus Heliumkernen, die Betastrahlung aus Elektronen und die Gammastrahlung aus hochenergetischen Photonen.

Die Radioaktivität ist eine natürliche Eigenschaft der Materie.

Die Radioaktivität ist eine Form der Energie.

Die Radioaktivität ist eine Form der Strahlung.

Die Radioaktivität ist eine Form der Wärme.

Die Radioaktivität ist eine Form der Lichtstrahlung.

Die Radioaktivität ist eine Form der Schallstrahlung.

Die Radioaktivität ist eine Form der Elektrizität.

Die Radioaktivität ist eine Form der Magnetismus.

Die Radioaktivität ist eine Form der Gravitation.

Die Radioaktivität ist eine Form der Wärme.

Die Radioaktivität ist eine Form der Lichtstrahlung.

Die Radioaktivität ist eine Form der Schallstrahlung.

Die Radioaktivität ist eine Form der Elektrizität.

Die Radioaktivität ist eine Form der Magnetismus.

Die Radioaktivität ist eine Form der Gravitation.

